Aus der Medizinischen Klinik der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
(Derz. stellv. Direktor: Doz. Dr. Grunke)

Über die Agranulocytose

Mit 12 Fällen aus der Medizinischen Universitätsklinik Halle.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Zahnheilkunde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

vorgelegt von

Fritz Reep

approbierter Zahnarzt in Halle/S.

Carl Nieft, Buchdruckerei und Verlag, Bleicherode am Harz

1936

Dekan: Prof. Dr. Walcher.
Referent: Doz. Dr. Grunke.
Korreferent: Prof. Dr. Grund

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Diese Dissertation ist gleichzeitig als Broschüre im Verlag Carl Nieft, Bleicherode/Harz, erschienen.

Zum erstenmal berichtet Türk im Jahre 1907 über einen Krankheitsverlauf mit atypischer Reaktion des weißen Blutbildes. Er erkannte schon damals, daß dieses Krankheitssymptom etwas besonderes darstellte und nannte es eine „Septische Erkrankung bei Verkümmerung des Granulocytensystems." Den Namen Agranulocytose gab Schultz im Jahre 1922 diesem Symptomenkomplex, weil alle seine Fälle eine Sonderstellung einnahmen und mit einer atypischen Reaktion der weißen Blutzellen sich von den bisher bekannten Krankheitssymptomen unterschieden. Schultz schreibt: „Wenn ich bekennen soll, was mich veranlaßte 1922 zum ersten Male über Agranulocytose zu sprechen, so ist es ein klinischer Eindruck gewesen, der den Anstoß hierzu gab." Schultz sah eine alte Frau mit Mandeldiphtherie ohne Diphtheriebazillen, mit Gelbsucht ohne eigentliche Erkrankung der Gallenwege und mit einem schweren sepsisartigen Allgemeinzustand. Dieser schwere Krankheitszustand lief in wenigen Tagen tödlich aus. Schultz glaubte deshalb, es handele sich um eine neue selbständige Krankheit, die einen bestimmten Erreger haben mußte. Das hervorstechendste Symptom, der Schwund der granulierten, weißen Blutkörper, gab diesem Krankheitsbild den Namen „Agranulocytose."

Eine genauere Prüfung der Arbeiten über die Agranulocytose lehrt uns, daß von der von Schultz beschriebenen, sogenannten „Echten Agranulocytose" und der symptomatischen (durch Knochenmarkgifte hervorgerufene Agranulocytose) eine dritte Gruppe von Fällen abzugrenzen ist, die mit hämorrhagischer Diathese, mit Blutplättchenverminderung und Anaemie verlaufen. Diese mit Störungen der Erythropoese einhergehenden Fälle hat man als hämorrhagische Aleukie, Panmyelophthise (Frank), Amyelie (Klemperer) bezeichnet.

Gegenüber diesen ähnlich verlaufenden Erkrankungen grenzt Schultz seine „Echte Agranulocytose" wie folgt ab:

Bei den akut verlaufenden Zuständen von aplastischer Anaemie pflegen sich eine hämorrhagische Diathese mit Herabsetzung der Plättchenzahl und eine bedeutende Anaemie zu entwickeln, während bei der Agranulocytose eine isolierte Schädigung des weißen Blutbildes vorliegt. Dasselbe gilt für die Fälle von atypischer, akuter Leukämie mit aleukämischem oder subleukämischem Blutbild. Ferner unterscheidet sich die Agranulocytose gegenüber septischen

Erkrankungen mit Leukopenie durch das Fehlen eines eindeutigen bakteriologischen Befundes; gegenüber Giften (Thorium, Arsen, Benzol, Salvarsan) aus denselben Gründen.

Die von Schultz aufgestellten Kardinalsymptome haben in der Literatur allergrößtes Interesse gefunden und mußten auf Grund der Erfahrungen in den letzten Jahren zum Teil großen Änderungen unterworfen werden. Wenn Schultz auch zunächst diese Änderungen nicht anerkennen wollte, so mußte er doch zum Schluß die von ihm zu eng gesteckten Grenzen von selbst erweitern, und in Folgendem werden sich die äußerst großen Schwierigkeiten und Gegensätze kundtun, die bis zu dem heutigen Tage immer noch der Lösung harren.

Vor allem ist es die Ätiologie, die die Autoren vor besondere Schwierigkeiten stellt. Es ist bisher unmöglich gewesen eine sichere und bestimmte Ätiologie aufzuzeichnen, weshalb ich die Meinungen der verschiedensten Autoren nicht unerwähnt lassen möchte.

Schultz stellte sich die Agranulocytose so vor, daß ein noch unbekanntes Agens das Knochenmark schädigt. Mit dem Verlust des Granulocytenapparates verliert der Organismus ein für die Vitalität der Gewebe wichtiges Produkt, und es entsteht dadurch eine abnorme Widerstandslosigkeit derselben. Insbesondere werden davon die Schleimhäute betroffen, und es kommt an besonders disponierten Stellen derselben zur hemmungslosen Ansiedlung banaler Erreger. Diese bedingen nun den Krankheitszustand. Die Hauptlokalisation ist am Waldeyerschen Rachenring, vor allem die Gaumenmandeln, die von Nekrosen befallen werden. Ferner sieht man Gingivitis, Stomatitis neben anderen Krankheitsphasen. Aber es kommen auch Nekrosen an der Haut zur Beobachtung, vor allen an den Stellen, die äußeren Schädlichkeiten, mechanischen Reizen oder Verletzungen ausgesetzt sind. So z. B. am Ohrläppchen wegen der wiederholten Blutentnahme, in der Ellenbeuge nach Venenfreilegung zur Bluttransfusion. Daß durch den Granulocytenmangel, also die Abwehrkräfte des Körpers, der Infektion Tor und Tür geöffnet werden, hat Kleeberg experimentell bewiesen. Er machte durch intravenöse Injektionen von Thorium X Kaninchen leukozytenfrei. Die Tiere gingen daran sehr bald ein. Das Serum derselben wurde mit einer Bouillon von Streptokokken gemischt und zeigte ein üppiges Wachstum der Bakterien gegenüber dem Serum mit normalen Leukocytenwerten.

Für diese Widerstandslosigkeit muß aller Wahrscheinlichkeit nach das Fehlen eines von den Granulocyten produzierten Hormones verantwortlich gemacht werden.

Nipperdey hält es für wahrscheinlich, daß ein spezifisches Virus als Ursache für die Agranulocytose in Frage kommt. Er machte die Konstitution dafür verantwortlich und zieht die angeborene konstitutionelle Reaktionseigentümlichkeit des Knochenmarks oder endokrine Konstitutionsmerkmale Anaphylaxie bzw. Allergie in Betracht. Beweisend dafür ist: Häufige leukopenische Blutbilder mit überwiegender Lymphocytose bei chronischen Tuberkulosen, bei Miliartuberkulose, also in Stadien, die durch allergische Einstellung des Organismus charakterisiert sind. Er meint, wenn es einen spezifischen Erreger gäbe, daß möglicherweise derselbe Erreger bei einer früher aufgetretenen Krankheit schon pathogen gewesen ist. Auch spielen die fokale Infektion, nämlich Tonsillen- und Zahngranulome eine allergene Rolle, was in Betracht zu ziehen ist.

Friedemann sieht in der nekrotisierenden Angina das Primäre. Durch dieselbe wird für die Keime eine Eintrittspforte eröffnet, die sekundär die schwere Beeinträchtigung des Knochenmarks mit dem Darniederliegen der Granulocytenbildung hervorrufen. Aus diesem Grunde nennt er diese Erkrankung „Angina agranulocytotica". Diese Bezeichnung hat sich aber heute als nicht ganz richtig erwiesen, weil die Angina nicht immer das Primäre bei der Agranulocytose zu sein braucht, oft sehr gering ist und mitunter im Beginn der Erkrankung garnicht vorhanden ist und dann, weil Schleimhauterkrankungen, welche nicht nur in der Mundschleimhaut auftreten, mehr das Sekundäre der Agranulocytose zu sein scheinen.

Schultz und Friedemann sind gemeinsam der Ansicht, daß der Agranulocytose eine spezifische primäre Erkrankung des leukopenischen Systems zu Grunde liegt. Das Fehlen einer hämorrhagischen Diathese, das normale Verhalten der Thrombozyten und des erythropoetischen Apparates wird als sicheres Zeichen einer nur den Granulocytenapparat spezifisch schädigenden Noxe angesprochen und differentialdiagnostisch als sichere Kriterien einer selbständigen Krankheit gewertet.

Stocké faßt die Agranulocytose als Sepsis auf und erklärt die Schädigung der Granulocyten durch die spezifische Einwirkung der septischen Toxine. Der meist foudroyante Verlauf ist deshalb verständlich, weil der Körper durch das Fehlen der Granulocyten seiner Abwehrkräfte beraubt ist, wodurch sich die Infektion hemmungslos ausbreiten kann. Stocké glaubt einen bestimmten Erreger für die Agranulocytose nicht verantwortlich machen zu können, weil auch die gewöhnlichen Sepsiserreger das Bild der Agranulocytose hervorrufen können, wofür der häufig positive bakteriologische Blutbefund spricht. Aus unbekannten Gründen nimmt die Agranulocytose einen anderen Krankheitsverlauf als die Sepsis, weil die Invasion des

Organismus durch Keime derart massenhaft ist, daß von vornherein die Abwehrkräfte vernichtet werden. Folglich ist die Agranulocytose eben als Symptom einer Sepsis aufzufassen und eine allgemeine Reaktion auf Blutgifte. Daß diese Reaktion bei einem gleichen Infekt einen verschiedenen Verlauf des Krankheitszustandes bedingen kann, sei durch einen eigenartigen Doppelfall bei einem Geschwisterpaar, der von Wolff veröffentlicht ist, veranschaulicht:

„Durch eine Angina erkrankte der Bruder an einer Agranulocytose, die Schwester an einer Myeloblastenleukämie. Beim Vergleichen der Krankengeschichten der beiden Geschwister fällt auf, daß die Schwester Mitte Februar, etwa 5 Wochen vor der Krankenhauseinlieferung einen Tonsillarabszeß hatte, der inzidiert werden mußte, der Bruder aber am 12. Februar, also einen Tag früher, seine erste Angina hatte. Es ist also sehr wahrscheinlich, daß die Schwester sich bei dem Bruder angesteckt hat. Weiterhin ist auffallend, daß auch bei der Schwester eine hochgradige Anaemie bestand, die sich während des Krankheitsverlaufes stetig verstärkte. Ferner war bei beiden Fällen gemeinsam die starke Stomatitis, der Rachenbefund — bei der Schwester fehlten allerdings die Nekrosen — und die starken Hyperplasien der Halslymphknoten. Die Temperaturkurven gleichen sich fast völlig. Die volle Schwere der Erkrankung setzt fast am gleichen Tag bei beiden ein, der Exitus des Bruders erfolgt nur 48 Stunden später, als der der Schwester." Wolff glaubt damit wohl den Beweis zu erbringen, daß der gleiche Infekt zwei so verschiedene Krankheitsbilder wie eine Agranulocytose und eine Myeloblastenleukaemie zu verursachen mag. Er folgert daraus, daß es sich hier nicht um Krankheiten sui generis, sondern um abnorme Reaktionsformen eines septischen Infektes handeln kann.

Es lassen sich von der Schultz'schen Agranulocytose bis zur gewöhnlich verlaufenden Sepsis alle Übergänge nachweisen, woraus zu ersehen ist, daß die Agranulocytose und die Sepsis in ihrem Wesen nicht verschieden sind.

Schultz hat diese septische Theorie Stockés für die Fälle, die mit einer starken Anaemie einhergehen, anerkannt und von diesen die reinen Agranulocytosefälle ohne Anaemie und ohne hämorrhagische Diathese streng abgrenzt, für die er nach wie vor einen Zusammenhang mit einer Sepsis ablehnt. Stocké versuchte nun für die reinen Agranulocytosefälle im Schultz'schen Sinne den Nachweis zu erbringen, daß die Agranulocytose eine abnorm verlaufende Reaktion auf eine septische Infektion darstellt.

Ein Fall, den Stocké nach Zikowski zitiert, möge für diese, seine septische Theorie beweisend sein.

„Eine 42 jährige Frau erkrankt im Juli 1926 an Mukositis. Nach doppelseitiger Parazenthese zunächst Besserung. Dezember 1926 erneut Erkrankung mit hohem Fieber, nekrotischen Belägen an den Tonsillen, Ikterus, typischen agranulocytosischem Blutbild mit 250 Leukozyten, davon 0% Granulocyten, normalem roten Blutbild. Nach 5 Tagen entwickelte sich das klassische Bild einer Sepsis mit einer Leukocytose von 21 000, davon 60% Granulocyten. Aus dem Blutbild wird eine Reinkultur von Streptococcus mucosus gezüchtet. Die Sepsis heilt nach längerer Zeit aus."

Stocké sieht hier den Beweis dafür erbracht, Das Bild der reinen Agranulocytose ist durch den Streptococcus mucosus verursacht, der bei einer einige Monate vorher stattgehabten, nicht völlig ausgeheilten, Infektion an irgend einer Stelle des Körpers zurückgeblieben ist. Der aus diesem Grunde geschwächte Organismus ist außerstande durch granulocytäre Reaktion auf das Eindringen des Erregers zu reagieren. Deshalb sieht man einige Tage das Auftreten der reinen Agranulocytose im Sinne von Schultz ohne Anaemie und hämorrhagische Diathese. Schließlich ist der Organismus doch stärker, er gewinnt die Oberhand und kann wieder mit einer Granulocytenproduktion reagieren. Das Bild der Agranulocytose geht in eine reine Sepsis über. Stocké glaubt damit den Beweis erbracht zu haben, daß seine septische Theorie auch für die reinen Agranulocytosefälle im Sinne Schultz zutrifft und sieht die Agranulocytose deshalb nicht als einheitliche Krankheit an, sondern nur als eine Reaktionsart des Körpers und seiner blutbildenden Elemente auf Blutgifte, einerlei ob diese Gifte bakteriellen (Sepsis) oder chemischen (Benzolring) Ursprungs sind.

Leuchtenberger ist an Hand eigener Erfahrungen zu keinem positiven Resultat gekommen. Er erklärt, daß vorläufig keine Veranlassung besteht, die Agranulocytose als selbständige Krankheit mit eigener Aetiologie und Pathogenese zu bezeichnen. Er hält sie, wie die französischen Autoren, für ein „Syndrom".

Bei der nahen Verwandtschaft der Erkrankungen mit einhergehender Granulocytopenie kann man die Agranulocytose auch mit der Panmyelophthise vergleichen, allerdings mit einigen Unterschieden. Bei der Agranulocytose wie bei der Panmyelophthise handelt es sich um eine sepsisähnliche, mit hohem Fieber und Schleimhautnekrosen einhergehende Myelotoxikose. Hier fehlen bloß die Hämorrhagien und das Blutbild ist charakterisiert durch die Granulopenie. Bei dieser partiellen Rückenmarkschädigung ist man geneigt anzunehmen, daß ein schädigendes für das Granulocytensystem eine besondere Affinität besitzendes Agens nicht genügt, sondern daß dazu eine besondere Disposition des hämatopoetischen Apparates

nötig ist. Diese Disposition könnte man mit großer Wahrscheinlichkeit auf innersekretorische Störungen zurückführen (nach Ansicht Friedemanns), weil die Agranulocytose fast ausschließlich bei Frauen vorkommt.

Diese Hypothese Friedemann's wird durch die Pathologie und Physiologie des Weibes durch uns bekannte Tatsachen gestützt. Die hämatopoetischen Organe des Weibes verhalten sich anders, als die des Mannes. Chlorose bei Mädchen, größerer Widerstand des Weibes gegen Blutverluste und Veränderungen vor und während der Menstruation des Blutbildes, welche die verschiedenen Zellarten des Blutes treffen können. Das Knochenmark der Frau kann eben eigenartige partielle Störungen zeigen, entweder eine funktionelle Abschwächung oder eine Erhöhung. Dabei kann man daran denken, daß bei der Agranulocytose das Granulocytensystem durch Disposition geschwächt worden ist, oder daß die zwei anderen Systeme, das erythropoetische und das thrombopoetische eine Widerstandserhöhung durchgemacht haben. Versuche von Pappenheim und Plesch mit Thorium X zeigten, daß im Knochenmark die granulierten Zellen zuerst zugrunde gingen und auch im Blute die Erythrocyten und Blutplättchen resistenter waren. Es kann die Feststellung gemacht werden, daß bei einer allgemeinen Schädigung des hämatopoetischen Systems durch Blutgifte die Schädigung manchmal die Tendenz hat, wie es z. B. auch beim Benzol der Fall ist, am meisten und zuerst die Granulocyten, dann die Lymphocyten und zuletzt Erythrocyten und Blutplättchen anzugreifen. So wird eine Noxe von bestimmter Stärke imstande sein, nur ein Blutsystem zu befallen und es ist denkbar, daß diese Noxe eine infektiöse ist. Dabei darf man aber nicht der Meinung sein, daß die Sepsis bloß eine sekundäre Folge der Granulocytopenie ist, sondern die Sepsis kann auch primär und die Agranulocytose sekundär sein. Dies zeigt Georgopoulos an Hand von einigen Fällen, wobei man erkennen kann, daß die septischen Erscheinungen primär und sekundär mit der Agranulocytose zusammenhängen.

Da man bei Blutuntersuchungen sehr häufig Bakterien fand, kann man die Agranulocytose wohl für eine septische Allgemeininfektion halten, denn auch bei Allgemeininfektionen kann eine Leukopenie bestehen (Typhus, Pneumonie), und ferner ist der akute Beginn mit Kopfschmerzen, Halsschmerzen und Schüttelfrost im Sinne einer Infektion. Die auch recht häufige negative Blutaussaat spricht nicht gegen die Diagnose einer Sepsis, denn es hat sich erwiesen, daß häufig mehrere Blutkulturen zu machen sind, um ein positives Ergebnis zu erhalten. Manche Autoren (Löwenhardt) haben bis zu 15 Blutkulturen gemacht und bekamen dann erst ein

positives Resultat. Dieser große Unterschied zwischen positiver und negativer Blutkultur erklärt sich vielleicht daraus, daß bei der Kürze der Erkrankung in den meisten Fällen zu wiederholten Blutkulturen keine Zeit vorhanden ist, oder diese wurden während des Schüttelfrostes oder erst danach gemacht, wo die Bakterien längst aus dem Blutstrom verschwunden zu sein pflegen.

Hartwich hält daher die Knochenmarkschädigung durch infektiöse Prozesse ausgehende Toxine für einen Teil der Agranulocytosefälle durchaus für möglich, lehnt es aber ab, die Agranulocytose als eine septische Allgemeininfektion durch uns bekannte Erreger aufzufassen. Er sieht sie heute nicht mehr als eine Krankheit sui generis, sondern als eine klinische Einheit, aber eine ätiologische Vielheit an.

Zikowski hält die Agranulocytose für eine septische Erkrankung, weil er in 11 von 14 Fällen Erreger züchten konnte (Streptokokken, Staphylokokken, Pneumokokken und Bacterium acidi lactici). Er sieht eine Schädigung der granulocytären Abwehr des Körpers durch die obenerwähnten Erreger. Er hält die Agranulocytose nicht für eine selbstständige Krankheit, sondern nur für ein Symptom einer Sepsis. Nach seiner Meinung wäre die Agranulocytose als Sepsis mit agranulocytärem Blutbild zu bezeichnen.

Im völligen Gegensatz dazu steht die Meinung von Bock und Wiede. Sie sehen in der Agranulocytose eine selbständige Erkrankung. Ein Befund schien ihnen besonders auffallend: Bei den Patienten, die an Agranulocytose erkrankten, waren schwere Zahnschäden vorhanden und oft begann sie erst nach zahnärztlicher Behandlung.

Es erscheint möglich, daß von den Zähnen aus (Granulome) durch bakteriell bedingte Giftstoffe, eine Schädigung der Leukopoese hervorgerufen werden kann. Ob wirkliche Zusammenhänge bestehen, muß noch dahingestellt bleiben. Bock und Wiede teilen die Meinung Friedemann's, der sagt, daß man eine Sepsis nur bei bekannten Erregern annehmen sollte. Gegen die Sepsis sprechen einige von ihnen beobachtete Fälle mit fieberlosem Verlauf (auch bei einem Fall von Reye). Sie räumen daher der Sepsis nur eine sekundäre Bedeutung in der Frage der genuinen Agranulocytose ein.

Schon die verschiedenartige Namengebung der einzelnen Autoren läßt auf die Schwierigkeiten schließen, die sich bei der Fassung und Abgrenzung des Symptomenbildes und der Festlegung der Pathogenese ergeben. Es ist daraus ersichtlich, daß man daran geht einen passenderen Namen zu finden, weil häufig die Schwierigkeit auftritt, den einzelnen Krankheitsfall mit mehr oder minderen

Abweichungen von dem Schultz'schen Typus einzugliedern. Bei der Vielheit der Varianten, die übergehen zu der nahverwandten Aleukie, Panmyelophthise und Aleukämie gibt es viele Autoren, die durch Einführen neuer Namen diesen Schwierigkeiten aus dem Wege zu gehen glauben.

So will Oestreich, um eine systematische Einteilung dieser verschiedenen Krankheiten, welche letzten Endes auf Knochenmarkschädigungen zurückzuführen sind, zu erleichtern den Namen „Osteomyelose" vorschlagen. Man könnte die Osteomyelosen dann zwanglos unterteilen: bei Erkrankung nur des roten Markanteiles

die primären Anaemien,

bei Beteiligung nur des leukocytären Teils:

die agranulocytotischen Erkrankungen
oder „agranulocytotische Osteomyelosen",

bei Beteiligung nur der Plättchen bzw. der Knochenmarksriesenzellen:

die thrombopenischen Erkrankungen oder
„thrombopenische Osteomyelosen".

Bei diesen 3 Unterabteilungen gibt es symptomatische Erkrankungen mit bekannter Ätiologie und genuine mit unbekannter Ätiologie. Die Schultz'sche Krankheit wäre z. B. der zweiten Gruppe zuzusprechen und als genuine Agranulocytose zu bezeichnen. Heute hat man erkennen müssen, daß es neben den häufig vorkommenden symptomatischen Osteomyelosen (Benzol-Arsenschäden) auch Mischformen vorkommen, deren Benennung und Eingliederung äußerst schwierig ist.

Nach Oestreich wären aber die Benennungen leicht verständlich. Man würde z. B. einen beschriebenen Krankheitsfall als symptomatische Osteomyelose bezeichnen. Wären z. B. alle 3 Knochenmarkelemente beteiligt, so hätte man dann die Frank'sche Aleukia hämorrhagica vor sich.

Strasser ist zur Überzeugung gekommen, daß die Agranulocytose kein eigenes Krankheitsbild darstellt, sondern nur einen Symptomenkomplex, der dem umfassenderen Begriff der Frank'schen Aleukie einzuordnen ist. In Anbetracht der vielen Übergangsformen wünscht er eine elastischere Bezeichnung einzuführen. Er schlägt daher den Namen „Myeloparese" vor, dem man zur genaueren Präzisierung im Einzelfalle die Worte erythropoetisch, leukopenisch oder thrombopenisch, oder Kombinationen von diesen beifügen könnte:

Über das Krankheitsbild der Agranulocytose sind noch andere Namen in der Literatur zu finden:

„Angina agranulocytotica“ (Friedemann, Kastlin)
„Muccositis necroticans agranulocytotica“ (J. Weiß)
„Agranulocytosis septicaemica simplex“ (Wladimir Jedlika)
„Agranulocytosis pure“ (Aubertin u. Levy)
„Stomatitis gangraenosa myelophthisica“ (Jacic und Spengler).

In der neuesten Zeit spielt die toxische Ätiologie der Agranulocytose eine große Rolle. Man hat nämlich feststellen müssen, daß die Bedeutung der Medikamente, als Ursache der Agranulocytose eine viel größere ist, als man bisher angenommen hatte.

Es scheint z. B., daß die verschiedensten Krankheiten, wie chronische Gelenkerkrankungen, Trigeminusneuralgie, Grippe usw., die zur Agranulocytose prädisponierten, garnicht als wahre Ursache für die Neutropenie in Frage kommen, sondern die gegen die prädisponierenden Krankheiten angewandten Mittel, wie Antipyretica und Analgetica die Hauptrolle spielen. Ein Zusammenhang zwischen den Medikamenten und dem Auftreten der Agranulocytose ist der Aufmerksamkeit von Patient und Umgebung entgangen, weil nämlich durch einige nichtspezifische Medikamente, welche so oft und in so großem Maße von den verschiedensten Kranken eingenommen werden, der Verbrauch kaum als etwas Besonderes betrachtet wird. Man hat gefunden, daß einige Antipyretika, wie das Pyramidon, Antipyrin, also die Pyrazolonderivate zur Auslösung einer malignen Neutropenie bei bestimmten empfindlichen Patienten imstande sind. Man muß daher zweifeln, ob überhaupt die Agranulocytose als sogenannte „idiopathische Krankheit“ von unbekannter Ursache noch besteht, weil man doch damals, noch unbekannt mit der Möglichkeit einer medikamentösen Ätiologie, die Agranulocytose als idiopathisches Syndrom hielt.

Die Amerikaner Krake, Roy und Parker halten die Medikamente für hauptschuldig für das häufige Auftreten der prognostisch äußerst ungünstigen Agranulocytose. Sie glauben dabei an eine neue Krankheit, da das Krankheitsbild der Agranulocytose erst eineinhalb Jahrzehnt bekannt ist, obwohl schon lange Blutuntersuchungen gemacht werden. Bei der Vielheit der im Blut nachgewiesenen Bakterien kann man wohl nicht annehmen, daß es einen bestimmten Erreger bei der Agranulocytose geben muß, denn man hat wohl mit diesen Bakterientoxinen Leukopenien hervorrufen können, aber nie trat ein der menschlichen Agranulocytose ähnliches Bild auf. Dagegen hat man mit Medikamenten, vor allem mit denen des Benzolringes, eine künstliche Agranulocytose erzeugen können.

Auf Grund von Beobachtungen sind die Amerikaner zu folgenden Ergebnissen gekommen: „Die Agranulocytose kommt meistens nur

bei der weißen Rasse vor und da vor allem bei den Amerikanern und Deutschen, weniger bei den Franzosen, sehr selten bei den Engländern und Russen. Auch sind Fälle bei den Negern auffallend selten. Vor allem häufen sich die Fälle bei den wohlhabenden Bevölkerungsschichten und zwar werden in ganz auffallenderweise Berufe bevorzugt, die mit Krankenbehandlung zu tun haben, also Ärzte, Schwestern, Medizinstudierende sowie Angehörige von Ärzten. In der Annahme, daß das Leiden mit der Einnahme gewisser Medikamente zusammenhängen könnte, wurden etwa 500 Personen nach dem Gebrauch von Medikamenten (Benzolring) befragt. Es stellte sich heraus, daß 75 % der Schwestern, 55 % der Ärzte, aber nur 25 % weißer und 15 % farbiger Laien häufig benzolhaltige Medikamente nehmen".

Heute ist es wiederholt gelungen, eine toxische Ätiologie der Agranulocytose nachzuweisen. So vor allem nach der Behandlung mit Neosalvarsan, Stovarsol, Sulfarsenol, Acetylarsan, Wismutbehandlung. Auch nach Goldbehandlung (bei Tuberkulose und rheumatischen Erkrankungen) war Neutropenie zu beobachten. Diese toxischen Agranulocytosen, die Schultz als symptomatisch bezeichnet, erinnern an die schon lange bekannten Erschöpfungszustände des Knochenmarks, wie man sie bei Tieren durch Benzolverabreichung experimentell erzeugt hat. Ähnliche Krankheitsbilder findet man bei Arbeitern, welche an einer Berufsvergiftung durch Benzol leiden. Es fällt auf, daß das rote Blutbild oder das Plättchensystem mehr oder weniger in Mitleidenschaft gezogen sind. Hieraus ersieht man, daß die Agranulocytose weder eine ätiologische, noch eine pathologisch-anatomische Einheit darstellt.

Ein Unterschied im Verlauf beider Formen der Agranulocytose, der echten und der symptomatischen (toxischen), ist nicht vorhanden. Die heute häufiger vorkommenden Fälle von symptomatischer Agranulocytose haben besonders die Aufmerksamkeit auf sich gezogen und die Sinne für Knochenmarkschädigungen, oft mehr latenter Art, außerordentlich geschärft. Man hat daraus gelernt, daß wohl definierte Krankheitszustände geeignet sind, unter Umständen das Knochenmark im Sinne der Agranulocytose zu schädigen. Wir besitzen heute sehr ausgedehnte Beobachtungen über Agranulocytosefälle, die auf definierter toxischer Basis entstanden sind, entweder auf medikamentös-toxischer : Arsenobenzol-Wismut, Quecksilber-Goldpräparate oder nach Strahlenwirkungen : Röntgen.

Schultz hat folgende am häufigsten in Frage stehenden Mittel angegeben:

Neosalvarsan : m Diamino — p dioxyarseno-benzolmethylensulfoxylsaures Natrium.

Neosalvarsan in Kombination mit Hg oder Bismogenol.
Spirocid: 4 — Oxy — 3 — acetyl-amino-phenyl-arsinsäure.
Silbersalvarsan: Na Salz des Silbers-m-Diamino-p-dioxyarsenbenzols.
Rhodarsan: Methyl-dioxy-diamino-arsenobenzol-Sulfoxydnatrium.
Acetylarsan: Oxydcetyl-aminophenylarsinat des Diäthylamins.
Mesurol: Basisches Wismutsalz des Dioxybenzoesäuremonomethyläthers.
Sanocrysin: Aurithioschwefelsaures Natron.
Solganal: Dinatriumsalz der 4 Sulfomethyl-amino-2 auromercaptobenzol-1-Sulfosäure.
Bismogenol: 10 % ige ölige Emulsion einer vuluminösen Bismutylverbindung einer physiologisch hochwertigen Oxybenzoesäure.

Es muß aber bemerkt werden, daß die Störungen im hämatopoetischen Apparat auf der Basis medikamentös-toxischer und radiologischer Einflüsse nur zu einem Teil die Züge der Agranulocytose tragen. Die Zahl der Varianten bis hin zur aplastischen Anaemie ist groß.

Wenn man daraus sieht, wieviel Mittel heute in der modernen Medizin angewandt werden, so muß man eben auf eine Prophylaxe bedacht sein. Man kann nicht verlangen, daß auf die Anwendung aller der biologischen und medikamentösen Mittel verzichtet wird, die als knochenmarkschädigend in Frage kommen. Schultz sagt deshalb: „man kann aber immerhin die Konsequenz ziehen, indem man unsichere Indikationen streicht, wenn auch vor allem aus hereditären Gründen mit einer besonderen Labilität des Knochenmarks gerechnet werden muß".

Selbst die Pathogenese ist bis zu dem heutigen Tage unklar geblieben. Man ist sich wohl im großen und ganzen darüber einig, daß bei der Agranulocytose das Knochenmark die Hauptrolle spielt. Es wird durch bekannte oder unbekannte Noxe geschädigt und da vor allem das myeloplastische System, weshalb es zum Ausbruch der Leukopenie kommt. Ein großer Streitpunkt ist der, ob der Granulocytenmangel im Blut durch eine Blockade bei der Ausschwemmung aus dem Knochenmark herbeigeführt wird, oder ob die Granulocytenproduktion im Knochenmark unterbunden ist. Ein Teil der Autoren sieht in der Agranulocytose den Ausgangspunkt des Krankheitszustandes und nimmt an, daß die Eigenart und Virulenz der Erreger eine Knochenmarksdepression herbeiführen. Die andere Richtung stellt die Blockade des myeloischen Apparates in seinem granulocytären Anteil in den Vordergrund und entwickelt alle Manifestationen der Krankheit aus der im Zusammenhang hiermit stehen-

den Widerstandslosigkeit der Gewebe gegen Schädigungen irgendwelcher Art, insbesondere gegen das Eindringen von banalen Krankheitserregern. Die letzte Auffassung konnte Boveri auf der Station von Schultz stützen, als er bei schon ausgebrochener Agranulocytose eine Lymphangitis entstehen sah und zwar aus einer harmlosen Druckstelle am Großzehenballen sowie einer geringfügigen Verletzung am Daumen.

Hueber hat die Feststellung gemacht, daß das mikroskopische Bild des Knochenmarkes eine deutliche Atrophie erkennen ließ. Dabei war besonders die Zellarmut der myeloischen Elemente auffallend. Auch waren sehr viel unreife und degenerierte Zellen zu sehen, die auf eine Produktionsstörung schließen lassen.

Zikowski erklärt den Schwund der Granulocyten derart, daß alle die oben erwähnten Erreger eine sehr starke Wirkung vor allem dann entfalten, wenn sie äußerst virulent sind und einen Organismus anfallen, dessen Resistenz herabgesetzt ist. Als Momente, die geeignet sind die Widerstandskraft herabzusetzen, kommen Krankheiten in Betracht, die die Patienten kurz vor Auftreten der Agranulocytose durchgemacht haben oder an denen sie zur Zeit des Einsetzens leiden.

Der Eintritt der Bakterien geschieht wohl meistens durch die Tonsillen. Ihre Toxine gelangen in die Blutbahn und lähmen besonders den Organkomplex, der normal durch Abgabe von Stoffen, vielleicht hormonaler Natur, den Knochenmarkreiz besorgt (Leber, Milz, Drüsen mit innerer Sekretion) und die Ausschwemmung granulocytärer Elemente regelt. Dadurch wird das zunächst noch ganz gesunde Knochenmarksystem blockiert und damit ein Schwinden der granulocytären Elemente in der Blutbahn bewirkt. Wenn diese Blokkade längere Zeit anhält, kommt es auch zu einer Schädigung des Knochenmarkes. Schultz hat noch andere Beobachtungen gemacht, welche geeignet sind, einer primären Zerstörung und Blockade des Granulocytenapparates im Knochenmark eine führende Rolle zuzuweisen. Dies ist die chronisch rezidivierende Agranulocytose. Hiernach gewinnt man immer mehr den Eindruck, daß es sich bei der Agranulocytose, viel häufiger als bisher angenommen wurde, um ein chronisches Leiden mit fieberhaften Episoden handelt, welches sich über Jahre hinziehen kann. (Ein Fall von Steinitz). Interessant ist dabei, daß zwischen den Krankheitsperioden eine kaum gestörte Gesundheit, bei aber noch immer relativ verändertem Blutbild vorliegt, und es gelang auch nachzuweisen, daß einer neuen Krankheitsattacke eine verstärkte Knochenmarksdepression vorausgeht.

Aus obigem ersieht man, daß man fast ausschließlich über Vorstellungen in dieser Hinsicht nicht hinausgekommen ist. Es ist deshalb besonders schwierig, über eine Krankheit mit unbekannter Ätiologie und Pathogenese zu urteilen, weil sich die meisten klinischen Befunde nur auf Hypothesen stützen, wenn man sie mit dem Symptomenkomplex der Agranulocytose in Zusammenhang bringen will. Bei dem Studium der veröffentlichten Krankheitsfälle treten sich völlige Gegensätze gegenüber. In dieser Hinsicht Klarheit zu verschaffen, muß der weiteren Forschung überlassen bleiben. Nur in einem gleichen sich alle Fälle und das ist der abnorme Granulocytenschwund auf manchmal 0 %.

Die meisten Agranulocytosefälle treten akut auf. Die Patienten klagen einige Tage vor Ausbruch der Erkrankung über Unwohlsein, allgemeine Schwäche und Kopfschmerzen. Plötzlich treten Halsschmerzen mit Schluckbeschwerden auf und es stellt sich gleichfalls damit Fieber ein, das in kürzester Zeit sich um 40 Grad hält. Nach ungefähr 5 Tagen erliegen die Patienten meist dieser septischen Erkrankung, ohne daß man ihnen auch hätte mit irgendwelchen therapeutischen Maßnahmen helfen können. Mit den Halsbeschwerden beginnen meistens die Nekrosen, die durch die hochgradigste Verminderung der Granulocyten sich ungehemmt im Rachen, zumal an den Tonsillen, am Zahnfleisch, auf der Zunge, am Kehlkopf, im Magen-Darmtraktus und in der Scheide ausbreiten können. Macht man ein Blutbild, so ist der Granulocytenschwund am auffälligsten, während das erythropoetische System und die Plättchenzahl in der Mehrzahl der Fälle unverändert geblieben sind. Teilweise Milz- und Lebervergrößerung, oft Ikterus.

Bei einer Agranulocytose im Schultz'schen Sinne bleibt der erythropoetische Apparat absolut intakt. Fälle mit Anämie müssen im Interesse einer klaren Verständigung von der Agranulocytose abgetrennt werden und mit anderen Namen bezeichnet werden. Die als Agranulocytose beschriebenen Erkrankungen mit ausgesprochenen Störungen der Erythropoese, Thrombocytenmangel und hämorrhagischer Diathese gehören zu dem von Frank als „Aleukie" beschriebenen Krankheitsbild.

An Hand der vorliegenden Fälle kommt die Agranulocytose häufiger bei Frauen als bei Männern vor. Dies möge eine Tabelle über 82 Fälle von Stocké beweisen:

	Fälle gesamt	in %	Durchschnittsalter — Dauer		Heilung ges.	%	Todesfälle ges.	%
Männer	27	33	34 J.	16 Tg.	2	7,5	25	93
Frauen	55	67	42 J.	12 Tg.	8	15	47	85

Die hohe Mortalitätszahl zeigt die überaus schlechte Prognose. Wenn auch Schultz zuerst die Prognose als völlig infaust ansah, so hat man in den letzten Jahren einige Fälle in Heilung ausgehen sehen. Diese ist durch Spontanheilung und z. T. durch therapeutische Maßnahmen zustande gekommen.

Am häufigsten beobachtet man die Agranulocytose in den mittleren Lebensjahren. Wie sich die Krankheitsfälle auf die einzelnen Altersstufen verteilen, zeigt eine Tabelle von Hueber:

Jahre	Fälle	Jahre	Fälle
6—10	2	41—50	21
11—20	4	51—60	15
21—30	10	61—70	9
31—40	13	82	1

Die Tabelle zeigt, daß die Agranulocytose an kein Alter gebunden ist, daß ferner keine Beziehungen zu Pubertät und Klimakterium bestehen. Am häufigsten kommt die Agranulocytose zwischen dem 40. und 55. Lebensjahr vor.

Die Mortalitätsziffer wäre heute nicht mehr so hoch, wenn auf Grund einer richtigen Diagnose schon frühzeitiger die Therapie einsetzen könnte. Dabei kann man vielen Ärzten draußen in der Praxis den Vorwurf nicht ersparen, daß sie die Aufstellung eines Blutbildes zu spät machen, oder gar unterlassen. Um eine Agranulocytose diagnostizieren zu können, ist ein Blutbild unbedingt erforderlich. So kann es nicht Wunder nehmen, wenn viele Patienten auf Diphtherie behandelt werden, weil der Rachen- und Allgemeinbefund dem Krankheitsbild der Agranulocytose sehr ähneln. So wird dem Patienten Di-Serum gespritzt, mit dem natürlich negativem Erfolge. Wenn sich der Zustand der Patienten nach dieser Therapie dann immer mehr verschlechtert, werden sie in die Krankenhäuser eingeliefert. Ihr Zustand ist dann meist schon so schlecht, daß nach Anfertigung eines Blutbildes, das eine Agranulocytose zu Tage führt, die Prognose absolut infaust ist und jede Therapie erfolglos bleiben muß, weil der Allgemeinzustand des betreffenden Patienten einen Abwehrkampf gegen den schweren septischen Zustand nicht mehr zuläßt.

Am wichtigsten ist zunächst die Trennung der Agranulocytose von den eigentlichen Blutkrankheiten, die differentialdiagnostisch in Betracht kommen, nämlich von den akuten Leukämien und insbesondere von ihren aleukämischen Formen. Bei den myeloischen Leukämien wird meistens das Blutbild Aufschluß geben, denn bei den aleukämischen Formen kommen oft einzelne unreife Zellen der

myeloischen Rasse vor, namentlich Meyloblasten, die bei der Agranulocytose nie beobachtet werden. Schwer ist die Trennung der Agranulocytose von der akuten, lymphatischen Leukämie, da die vorhandenen pathologischen Zellen nicht so charakteristisch sind (Friedemann).

Zwei Symptome lassen aber bald nach Ausbruch der Erkrankung die Differentialdiagnose stellen: Die sich immer einstellende hämorrhagische Diathese und die zunehmende Anaemie. Beides fehlt der typischen Agranulocytose. Es gibt noch einige Krankheiten, die differentialdiagnostisch in Betracht kommen, bei denen aber in einzelnen Fällen eine genauere Abgrenzung nicht möglich ist, da in den Grenzfällen die Symptome fließend ineinander übergehen. Dies sind die lymphatische Reaktion bei Anginen, die Frank'sche Aleukie und die Sepsis mit Granulocytenschwund.

Die lymphatische Reaktion ist eine Krankheit, die wie die Agranulocytose teils aus voller Gesundheit, teils nach einer Zeit längeren Unbehagens mit Halsschmerzen, Fieber und ziemlich gestörtem Allgemeinbefinden beginnt. Man findet Beläge auf den Tonsillen und Lymphdrüsenschwellungen. Aber meist geht diese Erkrankung nach 2—3wöchiger Dauer in Heilung aus. Das Blutbild hat ein etwas anderes Aussehen, wie das der Agranulocytose. Es findet sich eine Leukocytose mit absolutem Überwiegen der Lymphocyten und einer Verminderung der absoluten Zahl der myeloischen Zellen, die ziemlich beträchtlich sein kann.

Das von Frank als Aleukie beschriebene Krankheitsbild ist in seinen Symptomen ähnlich der Agranulocytose. Es unterscheidet sich einzig von ihr durch das Auftreten einer größeren Anaemie und von Hautblutungen, ferner durch die verminderte Thrombocytenzahl und im mikroskopischen Befund durch die verminderte Megakaryocytenzahl im Knochenmark. Zwischen der Agranulocytose und der Aleukie besteht klinisch auch in sofern ein Unterschied, als die Agranulocytose in den meisten Fällen akut einsetzt, während fast alle Patienten, die an Aleukie erkranken, schon längere Zeit vorher kränkeln.

Die pathologisch-anatomischen Befunde erstrecken sich bei der Agranulocytose nicht nur auf das Knochenmark, sondern auf eine ganze Reihe innerer Organe. Die Tonsillen zeigen in den meisten Fällen Veränderungen, die sich makroskopisch in Form von Nekrosen darstellen. Mikroskopisch lassen sich häufig zwei Schichten unterscheiden, eine äußere nekrotische Schicht und eine darunterliegende, scharf gegen das nekrotische Gewebe abgrenzende Entzündungszone. In dieser sind Bakterienhaufen und Plasmazellen zu sehen. Außer den Plasmazellen finden sich nur vereinzelte Lympho-

cyten, während Granulocyten vollständig fehlten. Eine Schwellung der Lymphdrüsen wurde vielfach gefunden. Daß sich die Lymphknoten schon intra vitam als Abwehrorgane an der Erkrankung beteiligt haben, geht aus ihrer ausgesprochenen starken Schmerzhaftigkeit hervor. Deshalb ist es wohl von Bedeutung, daß in keinem Falle eine generalisierte Lymphdrüsenschwellung beobachtet wurde. Die Milz ist intra vitam meistens nicht palpabel, aber bei der Sektion stellte sich in vielen der veröffentlichten Fälle eine Vergrößerung des Organes heraus. Dabei wird überraschen, daß der bakteriologische Befund des Blutus in der Minderzahl positiv war, obwohl ein Milztumor vorhanden war. Die Leber ist in sehr vielen Fällen an den krankhaften Veränderungen beteiligt, deshalb das häufige Auftreten von Ikterus intra vitam. Bei der Sektion zeigen sich zahlreiche pathologische Befunde, nämlich Schwellung, Verfettung, Nekrosen, Atrophie, Leberzirrhose, gelbe Leberatrophie und Gallensteine.

Unter der Voraussetzung, daß nach Schultz der Ikterus pathognomisch für die Agranulocytose ist, nehmen viele Autoren an, daß innere Zusammenhänge zwischen Agranulocytose und Lebererkrankungen bestehen. Es ist möglich, daß die vorhergehenden Lebererkrankungen eine gewisse Disposition für das Zustandekommen einer Agranulocytose geschaffen haben. Die meisten vorkommenden Nierenschädigungen sind Folgen einer toxischen Noxe. Eine spezielle Beziehung der Nieren zur Agranulocytose besteht nicht. Das pathologisch-anatomische Bild im ganzen Verdauungsapparat wird beherrscht von nekrotisierenden Ulcerationen, welche meist oberflächliche Gewebsdefekte darstellen.

Blutungen und hämorrhagische Diathese der äußeren Haut gehören nicht zum Bild der typischen Agranulocytose und wir müssen Fälle, in denen sie auftreten, einem verwandten Krankheitsbild zurechnen, nämlich der Frank'schen Aleukie. Blutungen der inneren Organe kommen sehr häufig bei der typischen Agranulocytose vor, obwohl Thrombocytenzahl, Blutungszeit und Blutgerinnungszeit immer normal waren. Wie kommen aber solche Blutungen zustande? Wegen der Kreislaufinsuffizienzerscheinungen ist es von vornherein unmöglich, daß es sich um Blutungen infolge von Blutdrucksteigerung und Gefäßzerreißung handeln kann. Es erwies sich, daß derartige Blutungen durch infektiös-toxische Schädigung der Gefäßwände zustande kamen. (Fälle von Petri, Baltzer, Rotter, Schultz, Zadeck, Schaefer; zit. von Hueber). Solche Blutungen kamen aber nicht nur in Fällen vor, in denen bakteriell eine Infektion nachgewiesen wurde, sondern auch in solchen, bei denen die angelegten Blutkulturen negativ ausfielen.

Bei der Therapie muß man sehr skeptisch sein, handelt es sich bei der Agranulocytose doch mehr um ein Syndrom, zum mindesten um eine ätiologische Vielheit. Betrachtet man die Agranulocytose als Krankheitseinheit, so wird man bei einer Krankheit mit unbekannter Ätiologie, wenig geklärter Pathogenese und sehr hoher Mortalität (92%) die Therapie stets eine undankbare Aufgabe sein. Deshalb wird man sich mit der Beeinflussung einzelner Symptome bescheiden müssen und wird nur Teilergebnisse registrieren können. Aus obigem kann man es daher verstehen, wenn man sein therapeutisches Augenmerk auf das hervorstechendste Symptom des Granulocytenschwundes richtete. Mit den verschiedensten Mitteln versuchte man, das Knochenmark zu beeinflußen. Man nahm Bluttransfusionen vor, bestrahlte die Röhrenknochen mit Röntgenstrahlen, applizierte das amerikanische Präparat „Pentosenucleotid K 96" und wandte Leberpräparate an. Mit diesen therapeutischen Mitteln hatte man z. T. gute Erfolge. Etwas im Hintergrunde stehen andere Therapeutika um die Leukocytenbildung anzureizen: Milch, Omnadin auf dem Gebiete der Reiztherapie, weiter Adrenalin, salzaures Guanin, schwefelsaures Adenin aus Hefenucleinsäure und Salvarsan.

Die wohl am meisten angewandte Therapie ist die Röntgenbestrahlung. Das Ziel der Röntgenbehandlung soll sein, die anscheinend plötzlich versagende Knochenmarksfunktion wieder anzuregen und eine Umstimmung zu erzielen. Es besteht dabei die Gefahr, sie durch eine Röntgenbehandlung u. U. nur noch mehr zu schädigen, wenn die Dosen zu groß gewählt sind. Friedemann machte damit die ersten Versuche und hatte gute Erfolge. Von anderen Autoren liest man das Gegenteil. Wie wichtig aber gerade bei der Röntgenbestrahlung die Dosierung ist, mögen die Erfahrungen bei einem von Steinitz veröffentlichten Fall beweisen. Er berichtet über eine sehr eigenartige, bisher noch nicht bekannte Form fieberhafter Erkrankung, die er als agranulocytäres Fünftagefieber bezeichnet. Dieses trat zweimal bei ein und derselben Patientin mit einem Intervall von 3 Jahren auf. Beide Male endete das Fieber im Anschluß an wenige schwache Röntgenbestrahlungen. Aber im Allgemeinbefinden und Kräftezustand nach der Röntgenbehandlung ergibt sich ein großer Unterschied zwischen beiden Fällen. Steinitz führt diesen Unterschied auf die verschiedene Dosierung der Röntgenbestrahlung zurück. Er schreibt: „Bei monatelangen anhaltenden Fieberanfällen litt der Kräftezustand kaum und das rote Blutbild wies keine Störung auf. Eine von vornherein bestehende Leukopenie blieb unter Schwankungen bestehen und nahm zu, als sich ein agranulocytäres Blutbild immer stärker ausbildete. Daß eine Reaktionsfähigkeit des Leukozytenapparates in normaler Richtung vorhanden war, zeigte eine

interkurrierende Pneumonie. Die Leukozytenzahl stieg auf eine für diesen Patienten ungewöhnliche Höhe von 4800. Nach Ablauf der Pneumonie Leukozyten 3500. Röntgenbehandlung. Nach der ersten Behandlung traten die Fieberanfälle, die in dem kurzen Zwischenraum nach der Pneumonie noch nicht wiedergekehrt waren, nicht wieder auf. Dagegen sank nach der ersten Röntgenbestrahlung die Leukocytenzahl auf die Hälfte, besonders auf Kosten der Lymphocyten und nach der zweiten fast auf ein Viertel, in den folgenden Wochen noch bis auf 900. Das Allgemeinbefinden der Patientin wurde zum erstenmal schlecht, sie war äußerst matt und hinfällig. Nach 3½ monatlicher sorgsamer Krankenhauspflege, um die Patientin wieder zu Kräften zu bringen, tritt Besserung ein. Entlassung.

: Nach einem Zwischenraum von 3 Jahren wieder Fieberanfälle. Wieder Röntgenbestrahlung und zwar mit Rücksicht auf die Erfahrungen des ersten Males, mit ganz besonders schwacher Dosis. Auf die erste Bestrahlung folgte ein mehr als doppelt langes fieberfreies Intervall. Auf die zweite ein erheblich längeres und nach der dritten blieb die Temperatur normal. Das Allgemeinbefinden war auch bei dieser zweiten Erkrankung relativ wenig gestört. Nach der ersten Röntgenbestrahlung blieb diesmal die sehr niedrige Leukocytenzahl von 500 unverändert und stieg nach der zweiten auf durchschnittlich 1200 an. Die Pat. konnte 3 Wochen nach der letzten Röntgenbestrahlung in gutem Zustande entlassen werden."

Bei der ersten Erkrankung wurden bei jeder der 2 Bestrahlungen je 20% der H. E. D. auf Brustbein, beide Oberarme, beide Oberschenkel und auf eine Resistenz im Bauch, also auf 6 Stellen appliziert. Bei der zweiten Erkrankung wurden bei allen 3 Behandlungen zusammen nur 5 Stellen bestrahlt, und zwar ebenfalls mit 20% der H. E. D. auf Brustbein, beide Unterschenkel und beide Oberschenkel.

Die augenblicklich wohl am besten wirksame Dosierung der Röntgentherapie haben wohl Friedemann und Burgheimer aus Erfahrungen gesammelt.

Burgheimer geht aus von den vielen Bestrahlungen, die er vor der Anwendung der Lebertherapie bei perniziöser Anaemie ausgeführt hat. Wenn auch hier die Verhältnisse wesentlich anders liegen, so hat er dennoch den Eindruck gewonnen, daß die in der Literatur angegebenen Dosen (1/5 bis 1/6 H. E. D.) der Röntgenbestrahlungen immer noch zu hoch seien. Daraus erklärt er sich auch die vielen Mißerfolge, die sich nach den Bestrahlungen einstellen, während er mit Dosen von 1/20 H. E. D. wesentlich bessere Erfolge aufweisen konnte. Er gibt daher bei der Behandlung der Agranulocytose die geringe Oberflächendosis von 1/20 = 5% der H. E. D. = 30 R pro

Feld an. Durch 0,6 mm Cu gefiltert wurde diese in einer ersten Sitzung in 4 möglichst großen Feldern bei 30 cm Fokus-Hautabstand auf die unteren Extremitäten verabfolgt, in einer zweiten Sitzung am nächsten oder übernächsten Tage auf die oberen Extremitäten und in einer dritten oder vierten Sitzung auf die übrigen größeren markhaltigen Knochen, wie Schulterblätter, Sternum, Beckenschaufeln. Mit diesen Dosen hat Burgheimer 17% der Fälle geheilt, und die Zahl würde sich noch erhöhen, wenn er alle diejenigen Fälle nicht als Versager mitrechnete, die in einem so fortgeschrittenen, meist benommenen Zustande zur Bestrahlung kamen. Burgheimer spricht von seinen Ergebnissen von einem deutlichen Erfolg, denn häufig wendete sich das weiße Blutbild und das Allgemeinbefinden schlagartig zum Besseren. Es sind Einwände gemacht worden, daß die Dosen der Röntgenbestrahlungen Burgheimer's viel zu klein seien, um eine derartige Wirkung auslösen zu können. Es erwies sich aber als irrig, diese applizierten Strahlenmengen als zu gering anzusehen, denn es wurden gesunde Individuen in genau der gleichen Weise bestrahlt, und es zeigte sich ein deutlicher Leukocytenanstieg. Nach diesen Ergebnissen muß man wohl einen direkten Einfluß der Röntgenbestrahlung auf das Knochenmark bei Bestrahlung der Röhrenknochen annehmen.

Außer den Röhrenknochen bestrahlte Burgheimer noch andere Körpergegenden und zwar die Ovarien, bei Männern die Testes, da ja schon früher von Friedemann die Vermutung ausgesprochen war, daß es sich bei der Agranulocytose um eine endokrine Störung handeln könnte. Die Bestrahlungen blieben ohne Erfolg.

Trotz der teilweisen Erfolge hat die Röntgenbehandlung in mehreren, vor allem rezidivierenden Fällen nur zu einem kurzdauernden Leukocytenanstieg mit Zunahme der Granulocyten geführt. Nach den Rö-Bestrahlungen war gewöhnlich einige Tage nach der Bestrahlung die Ausgangsleukocytenzahl wieder erreicht.

Taussig führt über 330 Agranulocytosefälle der Literatur an, von denen 104 Männer und 226 Frauen waren. Unter 20 Jahren waren 9%, von 20—40 Jahren 38%, von 40—60 Jahren 40%, über 60 Jahre 13%. Unter Ausschluß von Fällen, die innerhalb von 48 Stunden nach Beginn der Behandlung starben, ergaben sich folgende Mortalitätsziffern:

Bei Röntgentherapie	53%
Bluttransfusionen	64%
Arsenobenzolbehandlung	73%
Sonstige Behandlung	75%

Hiernach geben Röntgenreizbestrahlungen die besten Resultate. Ein stimulierender Effekt der Rö-Bestrahlungen war in den meisten Fällen unverkennbar.

Die Amerikaner Jackson jun., Parker und Taylor behandelten 69 Agranulocytosefälle mit „Pentose-Nukleotid K 96", von denen 51 = 74% wiederhergestellt wurden. Sie schlossen von dieser Zusammenstellung solche Patienten aus, die innerhalb von 72 Stunden nach Beginn der Behandlung starben, oder deren Wiederherstellung so kurz nach Einsetzen der Behandlung auftrat, daß die Therapie nicht als Ursache des Erfolges angesehen werden konnte. Von den 69 Fällen waren 54 typische Agranulocytosen und von diesen wurden 38 = 70 % wiederhergestellt. 7 Fälle rezidivierten nach einigen Wochen oder Monaten, aber sie reagierten auf eine erneute Behandlung mit Pentose-Nukleotid K 96 wiederum günstig. Als Komplikationen, gleichzeitig Frühzeichen von Heilung, wurden während der Behandlung gesehen: eitrige Pyelitis, periappendicitischer Abszess, ischiorektaler Abszess, Halslymphdrüsenvereiterung.

Von dem Präparat sollen tgl. 10 ccm 0,7 Substanz 2 mal täglich intramuskulär injiziert werden, bis ausgesprochene Erhöhung der Leukocyten eintritt. Dann weiter 10 ccm einmal tgl. bis die Leukocytenzahl wenigstens 3 Tage normal war. In schweren Fällen soll man den Inhalt einer Ampulle in 100 ccm physiologischer Kochsalzlösung langsam intravenös injizieren und zwar jeden Morgen 4 Tage hindurch und abends die übliche Dosis von 10 ccm intramuskulär geben.

Die deutschen Autoren Heinrich Brugsch und Joh. Lautsch versuchten, das von Jackson empfohlene Präparat in 4. Fällen von Agranulocytose. Sie gingen aus von der Grundlage, daß ein solches Mittel, schon bei Gesunden angewandt, eine starke Leukocytose hervorrufen muß. Diese Wirkung haben Eiweißkörper, die die amerikanischen Autoren (Jackson usw.) verwandten. Die Nukleinsäure, als körpereigene Substanz, ist in ihrer klinischen Anwendung schon lange bekannt, weil sie besonders die bakteriellen Abwehrkräfte steigert und die Leukocytenproduktion ohne Schädigung der Zellenbildung und des Organismus auch bei langdauernder Behandlung erhöht. Der Leukocytensteigerung ging vielfach eine Verminderung voran, und die amerikanischen Autoren fanden, daß wenn die Nukleinsäure an Pentose gekuppelt ist, dieser Nachteil aufgehoben wird. Brugsch und Lautsch spritzen das Präparat (hergestellt von der Firma Smith, Kline u. French, Philadelphia) 10 ccm einer 7% Lösung von Pentosenukleotid = 0,7 g mit ½ mg Atropin intramuskulär. Es wurde von den Patienten gut vertragen, nur stellten sich oft ohne Atropin Herzbeklemmungen und Übel-

keit kurz nach der Injektion ein. Von den 4 mit Pentosenukleotid behandelten Fällen gingen 3 in Heilung aus, während einer ad exitum kam. Die Leukocytenwerte stiegen von 1000 innerhalb 14 Tagen auf die Norm. Bemerkenswert ist, daß 2 auftretende Recidive wieder mit Pentosenukleotid geheilt wurden, was bei Röntgenbehandlungen nach Friedemann nicht der Fall ist.

Nicht unerwähnt möchte ich hierbei lassen, daß man in Deutschland ein dem amerikanischen gleiches Präparat herstellt, daß die Nordmark-Werke (Hamburg 21) unter dem Namen „Nucleotrat" herausbringen, das in der hiesigen Medizinischen Universitätsklinik auch Anwendung gefunden hat (s. Fälle).

Die Bluttransfusionen verdienen auf Grund der gemachten Erfahrungen zur Beeinflussung des hochfieberhaften Krankheitsbildes und des schweren Allgemeinzustandes öfter angewandt zu werden, als es bisher geschehen ist. Sie haben jedes Mal eine prompte Änderung im Krankheitsbild herbeigeführt. Es kommt zu einer kritisch oder lytisch erfolgenden Entfieberung und zur raschen, oft schlagartigen Besserung des nekrotisierenden Rachenprozesses. Auf die Gesamtzahl der Leukocyten wirken Bluttransfusionen im Sinne eines Anstieges mit Vermehrung der Granulocyten. Dieser Anstieg ist aber ebenso wie bei der Röntgenbehandlung oft nur vorübergehend. Es ist dabei auffällig, wie wenig sowohl das Sinken der Temperatur als auch die Besserung des Allgemeinbefindens und die Heilung der Haut- und Schleimhautnekrosen von der Gesamtzahl der Leukocyten abhängt.

Auch registriert man gute Ergebnisse bei der Applikation von Leberpräparaten bei akuter Agranulocytose. Vor allem findet das Campolon häufiger Verwendung. Bertel v. Bonsdorff berichtet in diesem Zusammenhang über 2 Fälle von Agranulocytose, die nach Behandlung von parenteraler Lebertherapie (Campolon) in Heilung ausgingen. Es wurden jeden Tag 3 Ampullen Campolon intramuskulär injiziert. Nach 14 Tagen trat Besserung ein. Neben der Lebertherapie wurde eine Bluttransfusion gemacht, weil der Hämoglobinwert bis auf 11% gesunken war. Man muß sich dabei die Frage vorlegen, welche Therapie die Besserung bewirkt hat. Dies ist schwer zu unterscheiden. Sicher ist, daß die Lebertherapie die darniederliegende Knochenmarksfunktion zu erneuter Tätigkeit angeregt hat, nur fragt es sich, wie sich der Fall entwickelt hätte, wenn man von der Bluttransfusion Abstand genommen hätte. Bei dem zweiten Falle wurde die Campolonbehandlung ohne unterstützende therapeutische Maßnahmen durchgeführt. Eine Spontanheilung muß als sehr unwahrscheinlich angesehen werden, weil in beiden Fällen eine klinisch so schwere Erkrankung vorlag. Die Lebertherapie

scheint deshalb ein wertvolles Hilfsmittel in Fällen der Granulocytopenie zu sein.

Dimmel hatte bei einem Agranulocytosefall, der sich über 9 Jahre hindurch erstreckte, mit Adrenalin Erfolg, während jede andere Therapie erfolglos blieb. Er gab 0,3 mg Adrenalin subcutan. Da der Patientin diese Darreichung nicht angenehm war, gab er einen Adrenalinsyrup per os, der den gleichen Erfolg wie die Injektion hatte. Der Syrup 5.0 Adrenalin (Lösung 1:1000) auf 45,0 Syrup simplex wird in einer Dosis von mindestens 3 Kaffeelöffeln am Tag gegeben.

Reznikoff behandelte die Agranulocytose mit Adeninsulfat. Er injizierte dreimal tgl. mindestens 3 Tage hindurch 1,0 Adeninsulfat in 35—40 ccm physiologischer Kochsalzlösung genügend warm, um Niederschläge zu verhindern. Von 15 unkomplizierten Fällen der Agranulocytose wurden 11 wieder hergestellt.

Überblickt man nun diese Hauptmittel in der Therapie der Agranulocytose, so ersieht man, daß es kein einziges Mittel gibt, das universell angewandt, sicheren Erfolg verspricht. Man kann ja das Krankheitssymptom der Agranulocytose in seiner Gesamtheit nicht angreifen, weil die Ätiologie unbekannt und die Pathogenese noch zu unklar ist. Da man sich mit der Therapie eines einzigen Symptoms, nämlich des Granulocytenschwundes bescheiden muß, kann man eine prozentual höhere Heilungsmöglichkeit bei der Agranulocytose nicht verlangen. Es wird der Zukunft überlassen bleiben müssen, hier weiter vorwärts zu kommen, um das Krankheitssymptom der Agranulocytose erfolgreicher angehen zu können. So lange aber Ätiologie und Pathogenese nicht klarer zu definieren sind, werden all unsere Bemühungen, die Prognose der Agranulocytose günstiger zu gestalten, scheitern.

Zur Veranschaulichung des Überblickes über die Agranulocytose sollen hieran einige in der Medizinischen Universitätsklinik Halle zur Beobachtung gelangten Fälle folgen:

Fall 1: Else K. 40 Jahre alt. Vorgeschichte:
Eltern und 4 Geschwister gesund. Als Kind Masern und Scharlach, vor etwa 2 Jahren trat an der linken Halsseite eine Schwellung der regionären Lymphknoten auf. Diese Veränderungen sollen nach einem Tage zurückgegangen sein. Sonst ist die Pat. nie ernstlich krank gewesen. Die jetzige Erkrankung begann 4 Tage vor der Aufnahme in die Klinik mit Übelkeit und Erbrechen. Am folgenden Tag stellten sich Schluckbeschwerden, die sich in der nächsten Zeit sehr verschlimmerten, ein. Die Pat. fühlte sich äußerst elend und entkräftet. Der zugezogene Arzt verabfolgte der Pat., da seiner

Ansicht nach eine Rachendiphtherie zu bestehen schien, 3000 Einheiten Di-Heilserum und überwies sie der Klinik. Mundhöhle und Rachenorgane: Beide Tonsillen sind mäßig vergrößert, ihre Oberfläche zeigt geschwürigen Zerfall und schmutzige, grünlichgelbe, flächenhafte Beläge. Ähnliche Veränderungen bestehen auch am Zäpfchen und am weichen Gaumen. Die Zunge ist trocken, von einem geringen gelblichen Belag bedeckt. Die Halslymphknoten sind beiderseits etwas vergrößert und nur wenig druckempfindlich. Blutstatus: Hb. 75%, Erythrocyten = 3,7 Millionen, Leukocyten = 230, Thrombocyten = 122 000 (Fonio). Blutungszeit normal, Rumpel-Leede negativ. Differentialblutbild zeigt kleine reife Lymphocyten und nur ganz vereinzelte segmentkernige Zellen. Die aeroben und anaeroben Kulturen blieben steril. Am Tag der Einlieferung wurde eine Rö-Bestrahlung beider Beine (5% H. E. D.) ausgeführt. Am folgenden Tage trat eine deutliche Verschlechterung des Allgemeinbefindens ein. Der lokale Rachenbefund blieb unverändert. Etwa 24 Stunden nach der Aufnahme in die Klinik trat der Tod ein.

Fall 2:

Henriette K., 58 Jahre alt. Vorgeschichte: Angeblich nie krank gewesen. Die jetzige Erkrankung fing am 17. September 1930 mit Kopfschmerzen, und allgemeiner Körperschwäche an. Am 19. September stellten sich Fieber und Schluckbeschwerden ein. Wegen der Schwere des Krankheitszustandes und des gleichzeitig bestehenden Verdachtes einer Rachendiphtherie wurde Pat. der Infektionsabteilung überwiesen. Pat. ist sehr apathisch, aber bei vollem Bewußtsein. Rachen- und Halsorgane: Hintere Rachenwand, weicher Gaumen und beide Tonsillen intensiv gerötet. Am Gaumen sieht man oberflächliche Nekrosen, die z. T. mit graugrünen, unregelmäßig begrenzten Belägen bedeckt sind. Keine Hypertrophie der cervikalen Lymphknoten. Der Puls ist klein, regelmäßig, seine Frequenz ist = 120 in einer Minute. Die Körpertemperatur beträgt 38°. Blutstatus: Hb = 68% Erythrocyten = 3,12 Mill., Leukocyten = 430. Thrombocyten = 87 000 (Fonio). Differenzbild: Fast ausschließlich kleine, rundkernige Zellen, die als Lymphcyten angesprochen werden müssen. Blutgruppe O. In den Blutkulturen hämolytische Streptokokken. Trotz Bluttransfusionen besserte sich weder das Allgemeinbefinden noch der Blutstatus; und zwei Tage nach der Aufnahme in die Klinik tritt der Tod ein (am 23. Sept. 1930).

Fall 3.

Elise G., 65 Jahre alt. Pat. selbst ist früher immer gesund gewesen. Seit etwa 2 Jahren leidet sie an Krampfadergeschwüren des linken Unterschenkels. In den letzten 4 Wochen sind die Schmerzen

in dem kranken Bein stärker geworden, weswegen sie sich in die Behandlung der chirurgischen Poliklinik begab. Am 29. Januar abends will sie ihrer Beschwerden wegen 4 Veramontabletten genommen haben. Am nächsten Mittag fand sie die heimgekehrte Tochter hochfiebernd und über Halsschmerzen klagend an. Der zugezogene Arzt überwies sie am selben Abend noch der Klinik. Aufnahmebefund, 30. Januar 1930: Kräftiger Körperbau, sehr guter Ernährungszustand. Haut und Schleimhäute leicht cyanotisch und mäßig durchblutet. Kein Exanthem, keine Hautblutungen, kein Ikterus. Patientin ist somnolent, zeitweise völlig unklar und sehr unruhig. In klaren Augenblicken gibt sie, nach ihren Beschwerden gefragt, an, Halsschmerzen zu haben. Rachen und Mundhöhle: Beide Tonsillen, der weiche Gaumen und der Zungengrund von schmutziggrauen, leicht abstreifbaren Membranen bedeckt. Die übrige Mundschleimhaut und das Zahnfleisch o. B. Hals: Keine Lymphknotenvergrößerung. Brust- und Bauchorgane o. B. (Wegen starker Adipositas lassen sich Leber und Milz nicht genau tasten). Blutstatus: Hb = 105 %, Erythrocyten = 5,26 Mill., Leukocyten = 600 (morgens), 1400 (nachmittags), Thrombocyten = 240 000 (Fonio). Im Differenzbild findet man nur rundkernige Zellen, die als Lymphocyten anzusprechen sind. Blutgruppe O. In den Blutkulturen zahlreiche Kolonien von hämolytischen Streptokokken. Verlauf: Die Körpertemperatur hält sich um 40° axillar. Die Benommenheit geht in tiefes Koma über, der Puls wird trotz Exzitantien klein und sehr frequent. Etwa 24 Stunden nach der Aufnahme tritt der Tod ein. Sektionsbericht (Priv. Doz. Schaetz): Nekrotisierende Entzündung der Tonsillen und des Zungengrundes. Hochgradige Myodegeneratio cordis. Hyperämie und Oedem der Lungen. Vereinzelte alte Pleuraverwachsungen links. Akuter hyperämischer Milztumor mit Schwellung des Follikelapparates. Perisplenitis fibrosa. Senile Atrophie der Nieren. Akute Hyperämie der Nieren. Cystitis cystica und Blasenpetechien. Chronische Gastritis. Femurmark: reines Fettmark.

Fall 4.

Hugo K., 48 Jahre alt. Vorgeschichte: Familienanamnese ohne Belang. Als Kind will Patient Masern, Scharlach und Diphtherie gehabt haben. Sonst angeblich immer gesund gewesen. Vor etwa 14 Tagen traten zum erstenmal handtellergroße Flecken an den Gliedern auf. In den nächsten Tagen traten Nasenbluten und zahlreiche kleinere Blutungen der Haut, besonders an den Beinen dazu. Vor etwa 8 Tagen bekam Pat., der bis dahin gearbeitet hat, plötzlich einen Schüttelfrost und heftige Halsschmerzen. Die Halsschmerzen nahmen in den folgenden Tagen zu. Am ganzen Körper und auch am Zahnfleisch und an der Mundschleimhaut traten Blutungen auf.

Daraufhin Überweisung der Klinik. Eine gewerbliche Benzolschädigung soll nicht vorgelegen haben. Aufnahmebefund: Mittelkräftiger Körperbau, mäßiger Ernährungszustand. Am ganzen Körper, am stärksten an den Beinen, am wenigsten am Rücken, zahlreiche Hautblutungen von Erbsen- bis Talergröße. Ein Teil dieser Blutungen ist noch frisch (blau), ein Teil bereits älter. (grüngelb). Keine Ödeme und Exantheme. Kopf: Die Konjunktiva des rechten Auges zeigt eine diffuse intensive Blutfärbung (Blutung). Rachen und Mundhöhle: Gaumenbögen stark vorgewölbt, Tonsillen vergrößert, von einem schmierigen, grauschwarzen Belag in ganzer Ausdehnung überzogen. Zahnfleisch- und Mundschleimhautblutungen. Starker Foetor ex ore. Hals: Hochgradige Schwellung der cervikalen Lymphknoten beiderseits. Blutstatus: Hb = 75 %, Erythrocyten = 2,89 Mill., Leukocyten 600. Differenzbild: Nur kleine Lymphocyten, Thrombocyten im Ausstrich nicht nachweisbar. Keine vital granulierten Erythrocyten. Gerinnungszeit: Beginn nach 10 Minuten. Blutungszeit: nach 20 Minuten steht die Blutung noch nicht. Blutgruppe A. In den Blutkulturen aerob und anaerob wachsende, hämolytische Streptokokken. Verlauf: Die Temperatur hält sich im Laufe des Tages um 38, der Puls um 100 in einer Min. Der Zustand bleibt unverändert, bis plötzlich die Atmung aussetzt. Auf Lobelin und Adrenalin setzt die Atmung wieder ein, behält aber einen ausgesprochenen Cheyne-Stockeschen Typ, bis sie nach etwa 1 Stunde endgültig aussetzt.

Fall 5.

Erich R., 18 Jahre alt. Vorgeschichte: Familienanamnese ohne Belang. Außer Diphtherie hat der Pat. keine Kinderkrankheiten durchgemacht. Er leidet viel an Mandelentzündungen — seit dem letzten Winter hat Pat. immer Halsbeschwerden. Er wird am 10. Juni 1931 in die hiesige Univ. Klinik aufgenommen. Befund: Die Zunge ist belegt. Tonsillen beiderseits hypertrophisch und zerklüftet. Auf der rechten Tonsille befindet sich ein flächenhafter Ulcus mit graugrünem, schmierigen Belag. Halslymphdrüsen beiderseits stark geschwollen und druckempfindlich. Verlauf:

11. Juni: Befund unverändert.
Blutstatus: Hb = 83 %, Erythroc. = 4,5 Mill., Leuko = 2500, davon 44 % Lymphoc.

14. Juni: Allgemeinbefinden und lokaler Befund etwas gebessert.

16. Juni: Leuko. = 1900, davon 55 % Lymphoc. Tonsillen fast gereinigt, submaxill. Lymphknoten noch stark geschwollen.

18. Juni: Pyroprotininjektion intraven.

22. Juni: Tonsillen o. B. submaxill. Lymphknoten noch deutlich geschwollen, aber nicht mehr druckempfindlich.

26. Juni: Leukoc. = 2400, Thrombocyten 310 000.
1. Juli: Adrenalinversuch.
6. Juli: Allgemeinbefinden gut. Tonsillen frei. Lymphknoten etwas geschwollen, aber nicht druckempfindlich.
13. Juli: Angina — Plaut Vincenti Rückfall.
18. Juli: Angina abgeklungen. Submaxill. Lymphknoten noch geschwollen und druckempfindlich.
22. Juli: Beginn der Ca-Behandlung (Ca lact. per os). Allgemeinbefinden gut.
29. Juli: Täglich Asenil intraven.
1. August: Ca Behandlung ohne Einfluß auf das weiße Blutbild.
12. August: Beginn der Röntgentherapie (Reizdosen auf das Knochenmark).
15. August: Entlassung.

Die Krankheit bot das Bild einer Angina Plaut Vincenti. Atypisch für diese Erkrankung war das Verhalten der Leukocyten, dessen Wert trotz des Fiebers sich um 2000 hielt. Genau dasselbe Verhalten konnte auch bei einem Rezidiv der Halserkrankung beobachtet werden. In der fieberfreien Periode schwankten die Leukocyten zwischen 1500 und 2000 in 1 ccm. Es handelt sich also um eine dauernde Leukopenie mit einem starken Überwiegen der Lymphocyten, also um einen agranulocytären Komplex. Es wurde, nachdem eine Reihe von therapeutischen Maßnahmen versagt hatte, mit Röntgen-Reiztherapie begonnen und zwar erhielt der Pat. 10 % einer H. E. D. auf die unteren und oberen Extremitäten und auf Brustbein und Brustwirbelsäule. Ein Erfolg war nicht zu verzeichnen. Am 18. Juni wurden Injektionen mit Pyroprotin 0,4 intraven. gemacht. Die Wirkung der künstlichen Temperaturerhöhung auf das Blut war, daß das Fieber stieg und mit ihm auch die Leukocytenzahl von 2000 auf 5400, wobei auch die Lymphocyten von 55% auf 33% fielen. Bei Injektion von Pyroprotin 0,5 stieg die Leukocytenzahl maximal auf 5000 an. Nach 2 Std. sanken die Leukocytenzahlen auf die Anfangswerte wieder ab. Therapeutisch wurde Adrenalin und Neosalvarsan versucht, ohne Erfolg zu haben.

Fall 6.

Bertha B., 64 Jahre. Vorgeschichte: Familienanamnese ohne Belang. Pat. nie ernstlich krank gewesen. Vor 14 Tagen, im Anschluß an ein Wannenbad fühlte sich die Pat. nicht recht wohl. Der zugezogene Arzt stellte eine Mandelentzündung fest und machte 3 Tage später rechts hinten im Rachen eine Incision. Der Zustand verschlechterte sich. Injektion von 10 000 Di-Serum. Dann Überweisung in die hiesige Klinik. Befund: Pat. ist im Zustand starker

Bewußtseinsstörung. Starker Foetor ex ore. Schmierige, nekrotische Tonsillen. Zunge belegt, Gebiß defekt. Verlauf: Blutstatus am 30. April 1932: Hb = 85%, Erythroc. 3,8 Mill. F. I. = 1,1. Leukoc. 1000, davon 96% Lymphoc. und 4% Monoc. Thrombocyten 330 000. Fieber 39 Grad. Sofortige Rö-Reizdosenbestrahlung beider Oberschenkel und Knie. 5% einer H. E. D. 1. Mai Status idem. Leukoc. 300! 2. Mai Exitus letalis.

Es handelte sich um einen Fall von Agranulocytose bei einer Patientin, die früher immer gesund war und deren erste Krankheitserscheinungen vor ca. 14 Tagen begonnen hatten.
Therapie: Rö-Bestrahlung und Adrenalindarreichung.

Fall 7.

Wally M., 63 Jahre. Vorgeschichte: Vater an Tbc., Mutter an Wassersucht gestorben. Pat. selbst einige Male am Unterleib operiert. Mandeln entfernt. Leidet an Ischias. Seit 4 Tagen fühlt sich Pat. nicht wohl, klagte über Frösteln, Kopf- und Rückenschmerzen, Schluckbeschwerden, Erbrechen und hohem Fieber 39,3 Grad. Am 4. Tag der Einlieferung in die hiesige Klinik wegen Di-Verdacht. Kein Serum. Tonsillen vergrößert, blutig inbibiert und mit grauen Membranen bedeckt. Leber und Milz sind nicht nachweislich vergrößert. Besondere Drüsenschwellungen bestehen nicht. Befund: Blutstatus: Hb = 90%, Erythroc. = 4 Mill., Leukoc. 500 (meist kleine Lymphoc.). Thrombocyten 188 940. Am nächsten Vormittag werden beide Oberschenkel mit 10 einer H. E. D. bestrahlt. Zustand verschlechtert sich. Exitus letalis.

Fall 8.

Marianne G. 44 Jahre. Vorgeschichte: Vater mit 48 Jahren an perniziöser Anaemie gestorben. Als Kind Masern und Scharlach. Mit 33 Jahren Gallenblasenoperation. Februar 1933 hat Pat. 4 Wochen gelegen mit Grippe und Halsdrüsenvereiterung beiderseits. Seit etwa 2 Monaten ist Pat. anfällig, klagt über Kopfschmerzen und Schnupfen. Seit 30. 12. 33 ist Pat. bettlägerig, Halsschmerzen, Kopfschmerzen, Fieber bis 40 Grad. Wenig Appetit. Zustand verschlechtert sich zusehends. Pat. wird in moribundem Zustande in die Klinik eingewiesen. Befund: mehrere flächenhafte, etwa faustgroße Hautblutungen an den Oberschenkeln und Armen. Gebiß defekt, Zunge trocken, weißlich belegt. Rachenring stark angeschwollen und gerötet. Auf beiden Tonsillen ganz vereinzelte hirsekorngroße, gelbe Stippchen sichtbar. Nekrotische Defekte am Zungengrund und Uvula submandib. und seitliche Halsdrüsen sehr stark angeschwollen und druckschmerzhaft. Verlauf: Zustand verschlechtert sich im

Laufe weniger Stunden zusehends. Seitliche Halsdrüsen schwellen noch stärker an. Leukoc. 600, davon 99% Lymphoc. Exitus letalis.

Fall 9.

Minna D., 38 Jahre: Vorgeschichte: Familienanamnese ohne Belang. Pat. hat oft Mandelentzündungen mit anschließendem Gelenkrheumatismus. Jetzige Beschwerden begannen am 14. 11. 35 vor 9 Tagen mit hohem Fieber, Halsschmerzen und Schluckbeschwerden. Am 20. 11. stand Pat. wieder auf, da die Erscheinungen wieder etwas zurückgegangen waren. Tags darauf fühlte sie sich jedoch wieder wesentlich schlechter, außerdem verspürte sie einen ziehenden Schmerz an der linken Kieferhöhlengegend, die ganze linke Wange war stark druckschmerzhaft. Wegen erneutem stärkerem Auftreten der anfänglichen Halsbeschwerden mußte sie das Bett hüten. Einlieferung in schwerkrankem, hochfieberndem Zustande in die hiesige Klinik. Befund: Ikterischer Hautton. Geringe Druckempfindlichkeit an der linken Kieferhöhlengegend. Gebiß defekt. Zunge weißlich belegt. Schwellung und Rötung des ganzen Rachenringes. Uvula sehr oedematös, Pharynxwand hinten und seitlich bis hinaus zum Nasenrachenraum mit dicken weißlichen Belägen bedeckt. Starker Foetor ex ore. Cervikale und submandib. Drüsen beiderseits angeschwollen und druckempfindlich. Verlauf: Da die Beläge anfangs sehr di-verdächtig aussahen, bekommt Pat. 20000 Di-Serumeinheiten. Außerdem wegen der hochgradigen toxischen Kreislaufschwäche Coffein-Cardiazol. Nasen-Rachenabstrich auf Di-Bazillen negativ. Niedrige Leukocytenwerte 4300, alles nur Lymphoc. Campolon in hohen Dosen. Am 24. 11. bessert sich der Befund im Rachen etwas. Kreislaufschwäche nimmt zu, trotz stündlicher Gabe von Adrenalin abwechselnd mit Coffein und Cardiazol. Diarrhoen von brauner Farbe. Erbrechen. Leukoc. sinken auf 1500 ab. Deutlicher Ikterus. Bluttransfusionen sollen vorgenommen werden, Pat. bekommt jedoch nach der Vorspritze einen leichten Schüttelfrost. Exitus letalis an toxischer Kreislaufschwäche.

Fall 10.

Else V. 60 Jahre. Vorgeschichte: Patientin wird telephonisch vom Arzt als schwere Di. in die hiesige Klinik eingewiesen. Sie hat 3000 E. Di.-Serum (Pferdeserum) dekommen. Patientin ist leicht somnolent, kann keine Angaben machen. Außerdem schwerhörig. Die Angehörigen (Vater und Sohn) geben an: Patientin habe früher ab und zu Gelenkkoliken gehabt. In letzter Zeit klagte sie über den Magen, wenig Appetit, Brechreiz, Sodbrennen, Schmerzen, im Oberbauch. Vor etwa 8 Tagen erkrankte sie mit Fieber, Halsschmerzen, Schluckbeschweredn. Der Arzt sieht grau weiße Beläge auf den Tonsillen.

Hält die Krankheit für eine Di. Zunahme der Nekrosen im Halse. Der Arzt pinselt den Rachen mit Jod aus. 4 Tage später plötzlich zunehmende Gelbfärbung, nochmalig Seruminjektion. Rachenpinselung. Die Angehörigen meinen, daß die Patientin schon vordem immer leicht gelb ausgesehen habe. 2 Tage später am 23. 2. 35 Einweisung, da der Zustand bedrohlich wird.

Befund: Rubinikterus am ganzen Körper, teils ins grünlich-schwärzliche übergehend. Am Naseneingang schwarz-rote Hautpartien. Desgleichen am rechten Glutäus (hier etwa fünfmarkstückgroß). Aashaft stinkender Geruch aus dem Munde (süßlich-faulig ; aber auch wie ein Foetor hepaticus). Tiefe, stöhnende, z. T. röchelnde Atmung. Ab und zu Aufhusten. Pat. macht den Eindruck einer Sepsis. Starke ikterische Färbung der Conjunktiven. Pupillen reagieren prompt auf L und C. Zunge trocken, dick grünweißlich belegt. Rachenring schmutzig. Grünschwarze Stellen auf den geröteten Tonsillen. Nekrosen um die Uvula herum. Statt der Uvula grünschwärzlich gequollene Masse, Weicher Gaumen geschwürig. Keine Halsdrüsen tastbar. Pharynx dick belegt. Milz unter Rippenbogen tastbar. Leber vergrößert. Verlauf: Besserung der Kreislaufverhältnisse auf 2 stündl. Gaben von 0,5 mg Adrenalin. Adrenalinspray. Eiskravatte. Pinselung mit Neosalvarsan-Glycerin (0,15 auf 5,0). Pat. wird klarer, ißt etwas. Blutbild: Hb = 104 %, Erythroc. 4 Mill., Leukoc. = 1800, davon 64 % Lymphoc., 10 % Jugendliche, das übrige Stabkernige, die Segmentkernigen fehlen. Blutsenkung 68/91. Blutungszeit 75 Sek., Gerinnungszeit 11 Min. Bilirubin direkt 13,75, indirekt 11,3 mg %.

24. 2. Leukoc. = 1900. 10 ccm Pentose-Nukleotid. Plötzliches Schlechterwerden des Pulses. Nachmittags 10 ccm Pentose-Nukleotid. Danach zweimal Kollaps. 0,7 mg Strophantin in 10 ccm Traubenzucker intraven. Weiter zweistündl. 0,5 mg Adrenalin, Spray, Pinselungen. Abends 2400 Leukoc.

Erhöhung der Lymphocytose auf 74 %. Thrombocyten = 152 000. Somnolenz, tiefe Atmung, Zustand wird schlechter. Nekrosen im Rachenring nehmen zu. Mundhöhle ausgetrocknet.

25. 2. Leukoc. 1900. Zunehmendes Koma. Pat. wird gelber, Nekrosen im Rachen etwas zurückgegangen. Lymphoc. 78 %, Segmentk. 4 %, Jugendl. 7 %, Stabkern. 10 %, Plasmazellen 1 %. Ausstrich auf Blutplatte: Staphylokokken.

Rachenabstrich: Streptokokken.

Exitus letalis infolge Kreislaufschwäche (10. Krankheitstag).

Fall 11.

Friede R., 46 Jahre : Vorgeschichte : Familienanamnese ohne Belang. Die 5 Kinder der Pat. sind gesund. Kein Fall von Krebs,

Tuberkulose oder Erbkrankheiten in der Familie vorgekommen. Als Kind hat Pat. Masern und Keuchhusten durchgemacht, ausserdem hat sie des öfteren Halsentzündung (ohne Mittelohrbeteiligung, ohne gelenkrheumatische Beschwerden, ohne Nierenentzündungen als Komplikationen) gehabt. Vor 7 Jahren hatte Pat. Gelenkrheumatismus, dieser dauerte 17 Wochen. 1934 bemerkt Pat. erstmalig Zahnfleischblutungen. Ihren Angehörigen fiel besonders auf, daß sie stark faulig aus dem Munde roch. Auf Behandlung mit Myrrhentinktur Nachlassen der Zahnfleischblutungen. Halsschmerzen will Pat. damals nicht verspürt haben. Die jetzige Krankheit begann am 11. Januar 1936 mit starken Halsschmerzen, Schluckbeschwerden, sodaß Pat. kaum noch etwas zu sich nehmen konnte und mit erneuten Zahnfleischblutungen. Der hinzugezogene Arzt verordnete Halsumschläge, gab Tabletten und Morphiumtropfen, woraufhin die Halsbeschwerden bald abklangen. Pat fühlte sich trotzdem sehr matt und hatte weiterhin Kopfschmerzen und Fieber. Wie schon im Jahre 1934 roch Pat. foetide — faulig aus dem Munde und bemerkte selbst fauligen Geschmack bei jeglicher Nahrungsaufnahme. Nach vorübergehender Besserung erneute Schmerzen, Frostgefühl, Appetitlosigkeit, Halsschmerzen (am 17. Jan. 36). Bettruhe führten zum zeitweiligen Nachlassen der geklagten Beschwerden, sodaß Pat. vom Arzt ambulant behandelt werden konnte. Dabei sollen ihr Mandelpfröpfe von Fingerkuppengröße und harter Beschaffenheit entfernt worden sein. Seit diesem Tage der Untersuchung ist Pat. bis heute bettlägerig, da am Tage nach der Behandlung verstärkte Hals- und Schluckschmerzen einsetzten, daneben bestanden Kopfschmerzen, dauernder Brechreiz, Frösteln, Fieber und stete Zahnfleischblutungen bei geringster Berührung. Pat. hat seitdem an Gewicht verloren und ist immer matter geworden. Am 9. 3. 36 wird Pat. in die hiesige Ohrenklinik zwecks Kappung der seit Jan. 36 stets entzündlichen und vergrößerten Gaumenmandeln überwiesen. Da ein operativer Eingriff von ohrenärztlicher Seite nicht für nötig erachtet wird, wird Pat. am 10. 3. 36 in die Medizin. Klinik verlegt. Befund: 46jährige, mittelgroße Pat. in ausreichendem Ernährungs- und herabgemindertem Kräftezustand. Haut und sichtbare Schleimhäute gelblich blaß, mäßig durchblutet. Keine Oedeme, keine krankhaften Exantheme, keine Varizen. Gut ausgebildetes Fettpolster. Muskulatur ausreichend, Knochenbau stark. Es besteht stark fauliger Foetor ex ore, geringgradige Kieferklemme, stark entzündliche Schwellung von weichem Gaumen und Tonsillen. Schwerkranker Eindruck mit schweren Schluckbeschwerden. Kopf: Schädel- und Gesichtsknochen nirgends abnorm klopf- oder druckempfindlich. Nervenaustrittsstellen reizlos. Nebenhöhlen frei. Nase

o. B. Gebiß defekt. Zähne bis weit oberhalb des Zahnhalses vom Zahnfleisch entblößt. Zahnfleisch blutet leicht, ist wie die Rachenhinterwand, livide gefärbt. Zunge feucht, stark belegt. Weicher Gaumen und Tonsillen hochrot entzündlich, Tonsillen vergrößert, deutlich geschwollene Lymphstränge seitlich des Pharynx. Zäpfchen oedematös geschwollen. Kein Belag, doch starker graugelb-weißer Schleim sichtbar. Hals: Beiderseitige Schmerzhaftigkeit der Submandibulardrüsen auf Druck. Leber und Milz perkutorisch nicht vergrößert. Nierengegend beiderseitig völlig reizlos. Verlauf:

10. 3. 36: Eiskravatte — Kamille — flüssige Nahrung. Blutbild zeigt hochgradige Verminderung der segmentkernigen Leukocyten, relative Lymphocytose bei Verminderung der Gesamtleukocytenzahl. Daneben besteht eine sekundäre Anaemie.

11. 3.: Pat. fühlt sich etwas besser, kann Flüssigkeit zu sich nehmen ohne sofort zu erbrechen. Foetor ex ore noch enorm. Ord.: Pinselungen bezw. Spülungen des Mundes mit Myrrhentinktur, und H_2O_2.

12. 3.: Bluttransfusion: Blutgruppe O, 400 ccm und 10 ccm Calcium Sandoz. Temperatur morgens niedriger, gegen Abend erneuter Anstieg. Geringere Schluckbeschwerden.
Seit dem 16. 3. klagt Pat. erneut über stärkere Halsschmerzen. Mandeln vergrößert, aber ohne Beläge, ohne Pfröpfe, kaum stärker als normal gerötet.

18. 3.: Ab heute Campolon i. m. 4 ccm (in Abständen von 5 Tagen). Oedematöse Schwellung der rechten Oberlippenpartie, druckschmerzhaft. In der Mitte der Schwellung eine punktförmige Erhabenheit ohne Eiterpunkt.

19. 3.: Temperatur um 39 Grad. Rötung und Schwellung der Tonsillen. Oedematöse Schwellung und Rötung der Uvula. Blutbefund: Hb 59 %, Erythro. 2,5 Mill. Leukoc. 900. Bluttransfusion 400 ccm, danach ziemlich starker Schüttelfrost.

20. 3.: Fieber 40 Grad, noch immer Schluckbeschwerden.

21. 3.: Oedematös geschwollene Lippe wird zusehends dünner. Halsbeschwerden geringer. Leichte Besserung im Allgemeinzustand. Leukoc. auf 2200 gestiegen, mit überwiegender Beteiligung der Ungranulierten. Temperatur 39 Grad. Im Urin Spuren Eiweiß.

23. 3. : Temperatur um 38 Grad. Campolon 4ccm i. m.

25. 3. : Stärkere Schluckbeschwerden. Blutbefund : Hb 59 %. Erythroc. 2,8 Mill., Leukoc. 1900.

27. 3. : Campolon 4 ccm i. m.

28. 3. : Pat fühlt sich wohler. Leukoc. 1700.

1. 4. : Weiterhin gutes Allgemeinbefinden. Schluckbeschwerden geringer. Blutbefund : Hb 64 %, Erythr. 2,73 Mill. Leukoc. 1800. Differentialbild : Segm. 21, kl. Lympho 68, gr. Lympho 4, Jug. 1, Stab. 1, Eos. 1, Jugendform mit Nucleolen 4 %.

2. 4.: Bluttransfusion von 440 ccm. Danach gutes Allgemeinbefinden. Temperatur 38 Grad.

3. 4. : Blutbefund : Hb 65 %, Erythr. 2,69 Mill., Leuko. 1400. Temperatur 38,8 Grad.

5. 4. : Frostgefühl und verstärkte Halsbeschwerden. Temperatur 39,8.

6. 4. : Temperaturen abgesunken. Wohlbefinden. Ord.: Milchsäurepinselungen, Ascorbinspray.

8. 4.: Am linken Unterkieferrande wallnußgroße ziemlich festsitzende, nicht mit der Haut verschiebliche Geschwulst. (Zahncyste ? Drüse ?).

9. 4.: Vergrößerung der Geschwulst über die linke Unterkiefer- und untere Wangenpartie. Unter der infiltrativen Schwellung fühlte man einen überfaustgroßen Tumor.

11. 4.: Täglich zweimal 10 ccm Nucleotrat.

12. 4.: Nach der am 9. 4. vorgenommenen Bluttransfusion von 400 ccm Zurückbildung des Tumors. Nur noch pflaumengroße Verhärtung. Temperatur auf 39 Grad erhöht.

14. 4.: Blutbefund: Hb 64 %, Erythr. 2,67 Mill., Leukoc.: 1500. Erneute Verhärtung des submandibulären Gewebes linksseitig. Da sich die Nucleotrat-Injektionsstellen entzündlich röten und eine Wirkung vorläufig nicht zu erkennen ist, wird die Injektion von Nucleotrat abgesetzt.

16. 4.: Stark zunehmende Tumorbildung über die ganze linke Unterkieferseite. Starke Schmerzhaftigkeit und fast völlige Kieferklemme.

17. 4.: Rötung und zunehmende Einschmelzung der Schwellung feststellbar. Ord.: Solluxbestrahlung.

19. 4.: Temperatur 39,2. Noch keine richtige Lokalisation einer Abszeßbildung. Weiter Bestrahlung und Umschläge.

21. 4. : Temperatur 38,5, Hinzuziehung eines Chirurgen.

23. 4. : Keine richtige Abszeßbildung. Incision. Es entleert sich nur mäßig grauweiß, eitrig aussehendes Exsudat mit Blasenbildung und Gerinnsel, als wenn sich Gas mit entleeren würde. Drainage.

27. 4. : Entleerung von mäßig viel jauchigem, ziemlich stinkendem Eiter. Leukoc. 2600. Temperatur sinkt langsam ab.

28. 4. : Bluttransfusion von 500 ccm.

29. 4. : Temperatur auf 38,4 erhöht. Subjektives Wohlbefinden. Zunehmende Reinigung des Abszesses.

2. 5. : Blutbefund : Hb 70 %, Erythr. 3,2 Mill., Leukoc. 2600. Beginn einer neuen Nucleotratkur : 10 ccm i. m. Temperatur normal, bei gutem Allgemeinbefinden.

5. 5. : Blutbefind : Leukoc. 2300, davon 72 % Lymphoc.

8. 5. : Blutbefund : Hb 60 %, Erythr. 3,13 Mill. Leukoc. 1400. Weiterhin Nucleotrat. Bluttransfusion 440 ccm. wird gut vertragen.

Seit 10. 5. bekommt Pat. rohe Kalbsbries statt Nucleotrat. Temperaturen schwanken zwischen 37,3 und 36,4. Subjektiv weiterhin Wohlbefinden.

15. 5. : Leukocyten 1300.

Fall 12.

Hedwig Sch., 55 Jahre. Vorgeschichte : Familienanamnese ohne Belang. Ein Sohn der Pat. starb infolge doppelseitiger Pneumonie (Tbc ?). Pat. selbst leidet über 8 Jahre an Gicht und Rheuma. Eitrige Mandelentzündung, fieberhafter Art hat sie nie gehabt. Lungenkrank ist sie nie gewesen, für eine Lues liegt kein Anhalt aus der Anamnese vor.

Am 30. 4. 36 erkrankt Pat. mit Halsentzündung und Schluckschmerzen. Wegen zunehmender Rachenbeschwerden sucht sie am 4. 5. einen Spezialarzt auf. Dieser stellt kleine, gelbe Nekrose auf der linken Tonsille fest. Daneben herpes labialis und leichter Ikterus. Halsdrüsenschwellungen bestanden nicht. Temperatur 39 Grad. Ein praktischer Arzt dachte wegen der Gelbsucht an eine Gallenblasenentzündung und verordnete Leberdiät. Schluckbeschwerden nahmen weiterhin zu. Temperaturen um 38,5 Grad. Am 10. 5. 36 Schüttelfrost und Heiserkeit. Am 11. 5. Überweisung in die hiesige Medizinische Univ. Klinik. Befund : 55jährige, mittelgroße, abgemagerte Patientin in durchaus schlechtem Kräftezustand und schlechtem Allgemeinbefinden. Gelblicher Hautton. Sichtbare

Schleimhäute blaß, subikterisch. Keine Ödeme. An beiden Lippen sowie lateral an der rechten Nasenpartie ein paar, ca. bohnenflächen große, ziemlich scharf gegen das Gesunde abgesetzte Wundflächen mit trockenem Belag und stark geröteter Umgebung. Stärkster Foetor ex ore und starker Allgemeingeruch fauliger Art. Zunge trocken und rissig. Der ganze Gaumen übersät mit hirsekorngroßen Follikeln. Neben dem linken 2. Molaren sowie im ganzen Bereich beider Tonsillen z. T. kraterförmige Ulcera, z. T. Ulcera mit speckigen, gelben Belägen (festhaftend) und scharfen Rändern. Die Geschwüre reichen an den Tonsillen von den oberen Polen bis in den Hypopharynx hinab und dehnen sich am Zungengrund auf die Lymphknoten der Zunge aus. Rachenrötung und trockene Schleimhaut. Kehlkopf: (Spiegelbefund) trockene Schleimhaut. Stimmbänder schmutzig grau, schließen hinten nicht ganz. Vom Gebiß steht im Oberkiefer nur noch ein Molar, der bis weit oberhalb des Zahnhalses vom Zahnfleisch entblößt ist. Im Unterkiefer einige Schneidezähne, die ebenfalls vom Zahnfleisch bis weit oberhalb des Zahnhalses frei sind. Alveolarfortsätze stark atrophisch. Zahnfleisch livide. Hals: Keine Schilddrüsenvergrößerung, keine Halsdrüsen tastbar. Leber und Milz nicht vergrößert. Verlauf: Ord.: Nucleotrat — Bluttransfusion — Kamille.

12. 5.: Beim Vorspritzen zur Bluttransfusion heftiger Schüttelfrost, sodaß von einer Bluttransfusion Abstand genommen werden muß. Leukoc. 600.

13. 5.: Zustand unverändert. Trockene Wundflächen an Nase und Lippen sind aufgebrochen, nässen stark, die lividrote Farbe der Umgebung ist ausgesprochener und ausgedehnter. Neue Eruptionen mit Nekrosezentrum (von Hirsekorngröße) auf der Nasenspitze und der linken Nasenpartie; eine gleiche Nekrose an der linken Ohrmuschel. Am oberen Alveolarfortsatz vorn fast in der Mittellinie eine neue gelb-schmierige Nekrose. Weiterhin starker Foetor ex ore.

15. 5.: Rachen- und Tonsillennekrosen völlig abgestoßen. Patientin macht einen besseren Allgemeineindruck und sieht nicht mehr so gelb aus. Bluttransfusion erneut versucht. Wiederum starker Schüttelfrost nach Vorspritzen von 20 ccm Spenderblut. Ord.: Weiterhin Nucleotrat.

Die hier veröffentlichten 12 Agranulocytosefälle gelangten von 1930 Mai 1936 in der Medizinischen Universitätsklinik in Halle zur Beobachtung.

Von den beschriebenen Fällen gehören die Fälle 1, 2, 3, 5, 6, 7, 9 und 10 wohl zu der typischen Agranulocytose, obwohl Erythrocyten- und Thrombocytenzahl Veränderungen aufweisen. Die Fälle 4, 8 und 11 müssen wohl auf Grund der Veränderung des erythropoetischen Apparates zur Panmyelophthise, bezw. Aleukie oder aplastischen Anaemie gerechnet werden. Im Fall 12 scheint es sich um eine typische Agranulocytose zu handeln. Daß das weibliche Geschlecht für die Agranulocytose disponiert geht daraus hervor, daß von unseren 12 Fällen, 10 Frauen waren.

Wenn man die obigen Fälle überprüft, so ist es auffällig, daß in allen Fällen die Halsbeschwerden, im Vordergrunde des Ausbruchs der Agranulocytose stehen. Man muß sich deshalb der Ansicht von Grunke anschließen, der meint, daß als häufigste Eingangspforte der zur Agranulocytose führenden Infektion, Tonsillen und Mundschleimhaut in Betracht kommen, ferner daß es sich bei der Agranulocytose um eine Infektion oder Intoxikation mit einer atypischen Reaktion des blutbildenden Aparates handeln muß, was auch in dem von Wolff veröffentlichten Doppelfall bei einem Geschwisterpaar zum Ausdruck kommt.

Den weiteren Arbeiten muß es überlassen bleiben, über den Symptomenkomplex der Agranulocytose Klarheit zu bringen.

Am Schlusse meiner Arbeit möchte ich an dieser Stelle Herrn Doz. Dr. Grunke meinen herzlichsten Dank für die freundliche Überlassung der Arbeit und Krankengeschichten aussprechen.

Literatur.

Grunke: Erg. d. ges. Med. (Brugsch) 1931, Bd. XVI.

Groen u. Geldermann: Fol. haemat. (Lpz.) 52, 1934.

Krake, Roy R. and Francis P. Parker: Zbl. f. inn. Med. Bd. 77—78.

Bonsdorff: Kl. Wo. 1934, II.

Dimmel u. Preisz: Wi. kl. Wo. 1934, I.

Schultz: Ther. d. Gegenw. 75, 1934.

Rubinato, G.: Zbl. f. i. Med. 75, 1934.

Anderson: Zbl. f. inn. Med. 75, 1934.

Zinninger, P.: Zbl. f. inn. Med. 75, 1934.

Vonkennel: Med. Kl. 1934, I.

Bingel A.: Med. Klin. 1933, II.

Boveri R.: Med. Klin. 1933, II.

Trimmer, R.: Zbl. f. inn. Med. 72, 1933.

Brugsch, H. u. Lautsch, J.: M. med. Wo. 1933, I.

Dimmel, H.: Fol. haemat. (Lpz.) 49, 1933.

Flandin, Escalier, Sassier et Joly: Zbl. f. inn. Med. 71. 1933.

Dudel, G.: Med. Klin. 1933, I.

Bulmer E.: Zbl. f. inn. Med. 71, 1933.

Jakobson, E. u. Abel, W.: Dsch. med. Wo. 1933, I.

Reznikoff, P.: Zbl. f. inn. Med. 70, 1933.

Steinitz, E.: Strahlenther. 44, 1932.

Harkins H.: Zbl. f. inn. Med. 68, 1933.

Hellich, I.: Med. Klin. 1932, II.

Jackson, jr. H., Parker, jr. F. and Taylor, F. H. L.: Zbl. f. inn. Med. 68, 1933.

Waters Ch. A. and Whitmer, B., Friror: Zbl. f. inn. Med. 68, 1933.

Achard, Ch., Coste F. and Cahen R.: Zbl. f. inn. Med. 67, 1932.

Schilling, E.: Med. Klin. 1932, I.

Donath, H.: Zschr. f. kl. Med. 120, 1932.

Jacquelin, A. et Allanic, A.: Zbl. f. inn. Med. 67, 1932.

Wallbach, G.: Zsch. f. exp. Med. 82, 1932.

Strasser, U.: Wien. klin. Wo. 1932, I.

Doxiades, Th.: Klin. Wo. 1932, I.
Delpiano, G.: Zbl. f. inn. Med. 65, 1932.
Hartwich, A.: Erg. d. inn. Med. u. Kinderheilk. 41, 1932.
Krake. Roy, R.: Zbl. f. inn. Med. 65, 1932.
Hartwich, A.: Klin. Wo. 1932, I.
Taussig, A. E. and Schnoebelen, P. C.: Zbl. f. inn. Med. 65, 1932.
Kosiner R.: Dtsch. med. Wo. 1932, I.
Essenfeld, E.: M. med. Wo. 1931, II.
Cassonte, Poinso, Zuccoli, Montus et Gueirard: Zbl. f. inn. Med. 65, 1932.
Sezary A. et Boucher, G.: Zbl. f. inn. Med. 65, 1932.
Mazet et Dauman: Zbl. f. inn. Med. 65, 1932.
Kathan, J.: M. med. Wo. 1931, I.
Schultz, W.: Ther. d. Gegenw. 72, 1931.
Waters Ch. A. and Whitmer. B. Friro: Zbl. f. inn. Med. 63, 1931.
Georgopoulos, A.: Dtsch. Arch. kl. Med. 170, 1931.
Oestreich, C.: Fol. haemat. (Lpz.) 44, 1931.
Friedemann, U.: Fortschr. d. Ther. 7, 1931.
Neidhardt, K.: M. med. Wo. 1931, I.
Wolff, E.: Fol. haemat. (Lpz.) 44, 1931.
Fiessinger, Noel, Philippe Decourt et Lauer, C. M.: Zbl. f. inn. Med. 62, 1931.
Zikowski, J.: Wien. kl. Wo. 1931, I.
Rosenthal, N.: Zbl. f. inn. Med. 61, 1931.
Nipperdey, W.: Dtsch. med. Wo. 1930, II.
Reznikoff, P.: Zbl. f. inn. Med. 60, 1931.
Hallermann, W.: Fol. haemat. (Lpz.) 42, 1930.
Roberts Krake: Zbl. f. finn. Med. 59, 1931.
Burgheim, F.: Strahlenther. 38, 1930.
Jakob u. Donady, D.: Zbl. f. inn. Med. 59, 1931.
Bock u. Wiede: Fol. haemat. (Lpz.) 42, 1930.
Hueber W.: Frank. Zschr. f. Path. 40, 1930.
Landsberg, M.: Klin. Wo. 1930, I.
Friedemann, U. u. Elkeles A.: Dsch. med. Wo. 1930, I.
Stocké, A.: Fol. haemat. (Lpz.) 40, 1930.
Blumer G.: Zbl. f. inn. Med. 57, 1930.
Spengler, G.: Wien. klin. Wo. 1930, I.
Franke, O.: Fol. haemat. (Lpz.) 40, 1930.
Brogsitter, A. M. u. Frh. v. Kreß H. Virch. Arch. 276, 1930.
Leuchtenberger, R.: Fol. haemat. (Lpz.) 39, 1929.

Lebenslauf.

Ich, Fritz Reep, wurde am 17. IV. 1912 als Sohn des Kaufmanns Ernst Reep in Oppeln geboren. Im Jahre 1914 siedelten meine Eltern nach Halle über. Nach Beendigung der Vorschule besuchte ich das Reformrealgymnasium in Halle, anschließend 1931/32 das Reformrealgymnasium in Weißenfels, wo ich mein Abitur bestand.

Ostern 1932 begann ich mit dem Studium der Zahnmedizin in Halle a. S. Im Frühjahr 1934 bestand ich mein Physikum und im Herbst 1935 mein Staatsexamen mit gut. Seitdem bin ich als Assistent in einer großen Kassen- und Privatpraxis in Halle tätig.